UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945. — N° 72

LE SYNDROME MALIN TARDIF DE LA DIPHTÉRIE

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

Travail du Service de la Clinique des maladies infectieuses (Professeur DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 2 Mars 1945

PAR

Jean-Marie-Philippe SAIGE

Ancien externe en premier des Hôpitaux
Lauréat des Hôpitaux

Né à BORDEAUX (Gironde), le 12 avril 1918

Examinateurs de la Thèse	MM. DAMADE, professeur	*Président*
	DE GRAILLY, professeur	*Juges.*
	PIÉCHAUD, agrégé	
	FONTAN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1945

SAIGE (Jean-Marie-Philippe)

Le Syndrome malin tardif de la diphtérie. Etude anatomo-clinique. Travail du Service de la clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 161 p., pl.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 72.*)

SAIGE (Jean-Marie-Philippe)

Le Syndrome malin tardif de la diphtérie. Etude anatomo-clinique. Travail du Service de la clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 161 p., pl.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 72.*)

SAIGE (Jean-Marie-Philippe)

Le Syndrome malin tardif de la diphtérie. Etude anatomo-clinique. Travail du Service de la clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 161 p., pl.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 72.*)

SAIGE (Jean-Marie-Philippe)

Le Syndrome malin tardif de la diphtérie. Etude anatomo-clinique. Travail du Service de la clinique des maladies infectieuses (Professeur Damade). — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 161 p., pl.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 72.*)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945. — N° 72

LE SYNDROME MALIN TARDIF DE LA DIPHTÉRIE

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

Travail du Service de la Clinique des maladies infectieuses (Professeur DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 2 Mars 1945

PAR

Jean-Marie-Philippe SAIGE

Ancien externe en premier des Hôpitaux
Lauréat des Hôpitaux

Né à BORDEAUX (Gironde), le 12 avril 1918

Examinateurs de la Thèse :

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*
DE GRAILLY, professeur ..... *Juges.*
PIÉCHAUD, agrégé ..... *Juges.*
FONTAN, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	LEURET.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	N.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.

PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Accouchements	MAHON.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Cryptogamie	GIRARD.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	N...	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGIER
Ophtalmologie	N.	Chimie biologique	TAYEAU
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

Faible témoignage de ma gratitude.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PERES

A MES GRANDS-MERES

A MES SŒURS, A MON BEAU-FRERE ET A MON NEVEU

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Docteur André LAVIGNOLLE

Ancien Interne des Hôpitaux,
Chef de Clinique des maladies infectieuses.

En remerciement de la bienveillante amitié et de la constante sollicitude qu'il nous a témoignées durant nos études, ainsi que des conseils qu'il nous a apportés pour la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Docteur Jean POINOT

Ancien Interne des Hôpitaux,
Chirurgien résidant des Hôpitaux de Bordeaux,
Croix de guerre.

Qui, en toute occasion, et particulièrement pendant notre stage d'Externe en 1er au Pavillon des Pansements externes, n'a cessé de nous donner des preuves de son amitié, en même temps que le plus bel exemple de travail, de dévouement à ses malades et de conscience professionnelle.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE BORDEAUX

A qui nous devons le meilleur de notre formation médicale.

Hommage reconnaissant.

STAGE

Monsieur le Professeur PAPIN (1936-1937).
Monsieur le Docteur DENIS (1937).
Monsieur le Professeur JEANNENEY (1937).

EXTERNAT

Monsieur le Docteur BARDON (1938).
Monsieur le Professeur PAPIN (1938).
Monsieur le Professeur DELMAS-MARSALET (1939).
Monsieur le Professeur JEANNENEY (1939).
.....
Monsieur le Professeur agrégé PIÉCHAUD (f. f. Interne 1941).
Monsieur le Professeur MAURIAC (1942).
Monsieur le Docteur Christian ROCHER (1942).
Monsieur le Professeur DAMADE (1944).
Monsieur le Professeur agrégé FONTAN (1944).
Monsieur le Docteur BOURSIER (1945).

EXTERNAT EN 1er

Monsieur le Professeur BONNIN (1943).

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé FONTAN

Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Mon cher Maître,

Votre enseignement simple et savant vous a acquis notre gratitude et notre admiration. Croyez que nous sommes également sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé PIÉCHAUD

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Mon cher Maître,

Le stage passé dans votre Service du Sanatorium Xavier-Arnozan restera l'un de nos meilleurs souvenirs.

En même temps que votre science médicale et à côté de votre enseignement, vous avez su nous faire goûter, admirer et aimer tous les charmes d'un esprit cultivé et d'une brillante intelligence.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Mon cher Maître,

Nous avons été pendant six mois dans votre Service de clinique un interne à qui vous avez prodigué, avec votre enseignement, une indulgence et une bonté dont nous garderons toujours l'excellent souvenir.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur MAURIAC

Correspondant national de l'Académie de médecine,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Mon cher Maître,

Nous n'oublierons jamais les mois trop courts passés dans votre Service de clinique médicale. Nous avons pu y admirer vos incomparables qualités d'Homme, de Médecin et de Maître. Pour tout ce que nous vous devons, nous vous gardons une immense gratitude et un inaltérable et très respectueux attachement.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DAMADE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Médaille d'argent des Epidémies,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

Mon cher Maître,

Enfant, vous nous avez prodigué vos soins; étudiant, vous avez été notre Professeur d'anatomie pathologique, puis notre Maître bienveillant dans votre Service de clinique des maladies infectieuses. Partout, nous avons bénéficié de la qualité exceptionnelle de votre enseignement. Nous vous devons donc beaucoup et sommes particulièrement heureux et fier que vous ayez accepté de nous confier un sujet de thèse et d'en présider la soutenance. Soyez-en remercié.

LE SYNDROME MALIN TARDIF
DE LA DIPHTÉRIE
ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

INTRODUCTION

Si l'extrême gravité d'un certain nombre d'angines diphtériques est connue depuis longtemps, ce n'est que récemment que trois syndromes distincts par leur symptomatologie et leur chronologie ont été isolés dans la diphtérie, le syndrome malin précoce, le syndrome secondaire malin de Marfan, le syndrome malin tardif, décrit par Grenet et Mézard.

Le premier, contemporain de l'angine, n'est que l'exagération des signes habituels de celle-ci; signes locaux intenses : fausses membranes considérables, nécrotiques et envahissantes, putrides, accompagnées d'adénite et de périadénite, provoquant des troubles fonctionnels dysphagiques, dysphoniques et dyspnéiques; signes généraux non moins inquiétants : température, accélération du pouls, pâleur, adynamie, troubles cardiaques et tendances hémorragiques. A cela s'ajoute une oligurie qui monte en quelques heures aux environs de 1 gramme. Autant de signes traduisant l'intoxication massive de l'organisme. Malgré

une sérothérapie intense. l'amélioration ne se dessine pas et la mort est habituelle du 3e au 6e jour, parfois plus rapidement encore.

Le second, magistralement décrit par Marfan en 1905, survient aux environs du 10e jour. Il succède à une angine grave, sinon maligne d'emblée. Au moment de la régression de la phase angineuse, se produit une paralysie précoce du voile en même temps que les signes généraux changent d'aspect : pâleur croissante, asthénie à tendance syncopale, lypothymie, arythmie cardiaque avec bruit de galop, hépatomégalie, hypotension, troubles urinaires de plus en plus accentués avec tendance à l'anurie, albuminurie massive et cylindrurie, azotémie ascendante, anorexie complète et vomissements, signe précurseur de la mort. Ce syndrome évolue en deux à quatre jours environ et est unanimement considéré comme traduisant avant tout un déséquilibre profond du système vago-sympathique.

Quant au syndrome malin tardif, survenant aux environs du trentième jour, après une phase d'amélioration trompeuse, sa symptomatologie ne fut isolée des complications tardives de la diphtérie qu'en 1933 par Grenet et Mézard. Favorisé lui aussi par une angine initiale maligne, mais pouvant succéder à l'angine la plus bénigne, il est fait de la réunion des signes paralytiques, qui peuvent frapper tous les muscles, mais se localisent de préférence sur le territoire du vago-spinal, d'où leur gravité, et de signes généraux : cardio-vasculaires (extra-systoles, arythmie, assourdissement des bruits, pincement de la tension), pulmonaires (dyspnée, broncho-pneumonie), digestifs (anorexie), rénaux même.

Tous ces signes évoluent d'une façon progressive et se terminent souvent par la mort. Cependant, si le malade parvient à franchir le cap du cinquante-deuxième jour après le début de l'angine, la guérison serait assurée d'après Grenet et Mézard.

Si les deux premiers syndromes sont actuellement bien

connus, il est loin d'en être de même pour le syndrome tardif. En ayant observé plusieurs cas durant notre stage dans le Service de clinique des maladies infectieuses de M. le Professeur Damade, celui-ci nous a proposé d'en reprendre l'étude comme sujet de thèse. Il a pratiqué personnellement les nombreux examens histologiques que nous rapportons. Nous ne saurions trop lui en dire notre très vive reconnaissance.

Nous tenons aussi à remercier particulièrement M. le Professeur agrégé Fontan, dans le service de qui, à l'Hôpital des Enfants, il nous a été possible d'observer un cas de syndrome tardif et qui a bien voulu nous autoriser à en publier ici l'observation inédite.

Nous diviserons notre étude du syndrome malin tardif de la diphtérie de la façon suivante :

1° Un bref chapitre d'historique;
2° Nos observations;
3° La symptomatologie du syndrome;
4° La description des lésions anatomo-pathologiques, macroscopiques et microscopiques;
5° La pathogénie;
6° La thérapeutique;
7° Le pronostic;
8° Nos conclusions.

HISTORIQUE

L'historique du syndrome malin tardif de la diphtérie serait vite fait — trop vite fait — si nous nous bornions à citer les noms de Grenet et Mézard et ceux des rares auteurs qui, depuis 1933, ont étudié le syndrome.

En effet, le mérite principal de Grenet et Mézard ne consiste pas à avoir décrit un syndrome inconnu, mais à avoir, les premiers, su grouper en un syndrome les divers symptômes survenant vers le quarantième jour d'une diphtérie. C'est ainsi que, malgré la multiplicité des observations recueillies par de très nombreux auteurs depuis Trousseau, ceux-ci n'étaient jamais arrivés à réunir clairement les divers signes, ni à leur assigner une chronologie exacte, ni encore à formuler des règles de pronostic. C'est à cela que s'attache Mézard dans sa thèse, décrivant une symptomatologie extrêmement précise, isolant de la manière la plus formelle son syndrome de celui de Marfan et apportant, le premier, la notion du cinquante-deuxième jour, date ultime des accidents mortels.

Quoique sa conception de la pathogénie du syndrome soit assez incertaine, il prétendait que des accidents graves pouvaient survenir en l'absence de toute paralysie, opinion contre laquelle s'éleva Ho-Ta-Khahn en 1937, en pensant que la mort est toujours due à une extension des paralysies, au pneumogastrique en particulier. Et, à la même époque, les belles expériences d'Uhry avec Ramon et Debré (1933), de Eck avec Marquezy (1937), qui montra que le taux d'antitoxine dans le sang, au quarantième jour, était si important qu'il ne pouvait plus exister d'élément infectieux dans le syndrome, semblèrent, tout en mettant au point la patho-

génie des paralysies diphtériques, donner raison à Ho-Ta-Khahn. De même, l'anatomie pathologique et la thérapeutique n'avaient été qu'ébauchées par Grenet et Mézard; mais si la première a continué depuis à être bien négligée, la thérapeutique a suscité, par contre, de nombreuses publications depuis 1940. Paisseau, Louineau, Marquèzy et Mlle Ladet, Janbon, rapportèrent les résultats parfois assez heureux obtenus avec l'acétate de désoxycorticostérone et la strychnine à dose massive et prolongée. Enfin, tout récemment, Damade et Lavignolle ainsi que Janbon ont attiré l'attention sur la part prépondérante du pneumogastrique dans la pathogénie du syndrome.

A ces quelques noms nous pourrions réduire l'historique du syndrome malin tardif, mais nous estimerions ne pas être complet si nous passions sous silence le travail considérable, d'abord clinique puis pathogénique, qu'avaient suscité, avant 1933, les complications tardives, graves et bien souvent mortelles, de la diphtérie. Pour n'avoir pas abouti, pour avoir été trop souvent contradictoires, ces travaux n'en présentaient pas moins un très grand intérêt, car cette notion de malignité est une très vieille notion que les plus anciens auteurs ont confusément pressentie, tel Hippocrate lorsqu'il affirme qu'il est, dans des maladies fort diverses, un élément inéluctable et gravissime, qui emporte le malade d'une manière extrêmement différente de l'évolution normale de la maladie. Et c'est à cette même notion que font allusion nos médecins des XVII^e^ et XVIII^e^ siècles, lorsque, sous le nom de fièvre putride, ils désignent les pyrexies déconcertantes et inexorables dont l'évolution se montre fatale, sans que l'organisme ait l'air de pouvoir rien tenter pour sa propre défense.

Quant à Trousseau, il estime qu'il y a syndrome malin, lorsque « la cause morbifique ayant frappé directement dans son essence la force qui préside aux fonctions vitales, la synergie qui doit régner entre elles est rompue ». C'est à la même époque, d'ailleurs, que l'école de Trousseau com-

mence l'étude des paralysies survenant au décours des diphtéries et, dès 1861, frappé par la coexistence de paralysies et de troubles graves, Gubler, pour expliquer ceux-ci, émit l'hypothèse d'une paralysie du pneumogastrique, hypothèse que confirma Landouzy près de vingt ans plus tard, en 1880, puisqu'il découvrit des lésions au niveau de ce nerf. L'année suivante, Gulat, dans sa thèse intitulée *Essai sur la paralysie diphtérique du pneumogastrique* (1881), écrivait un chapitre de physio-pathologie fort réussi.

En 1884, reprenant la question du point de vue clinique, Cadet de Gassicourt insiste sur la gravité d'un nombre important de paralysies diphtériques et décrit la forme cardio-pulmonaire, accident que Duchenne de Boulogne, pour sa part, rattache à des lésions bulbaires. Mais, fidèle à sa théorie périphérique, Gulat démontre, en collaboration avec Suss en 1888, l'altération des terminaisons intracardiaques des vagues.

Quelques années passent et l'avènement de l'ère pastorienne rend encore plus complexe l'étude de ces paralysies tardives, en introduisant la notion de la persistance des germes et de leurs toxines. Délaissant la description clinique, qui est cependant loin d'être encore bien mise au point, les auteurs se lancent dans les discussions pathogéniques. Par suite de la difficulté d'expérimentation et aussi de la complexité et de l'intrication des phénomènes observés, non seulement l'accord ne se fit pas, mais les théories les plus diverses furent tour à tour soutenues. Du fait même de la confusion des symptômes cliniques, il est probable que les divers auteurs ont étudié des lésions provenant de malades morts de syndromes différents, que nous classerions actuellement soit dans le syndrome secondaire, voire même dans le syndrome malin précoce, soit dans le syndrome tardif, ce qui n'a pu qu'augmenter la multiplicité de ces hypothèses pathogéniques.

Celles-ci peuvent cependant se ramener à deux : les lésions d'organes et les lésions nerveuses.

Les lésions d'organes.

a) La *myocardite* trouve en Leyden son principal défenseur. Décrivant des lésions de vaso-dilatation avec extravasation sanguine, de dégénérescence graisseuse et d'atrophie des fibres musculaires, il se fait le champion de la paralysie cardiaque infectieuse, consécutive à la diphtérie.

L'étude expérimentale de la myocardite est faite, par la suite, par Cambon, Welch et Flexner, Henriquez et Hallion, qui confirment la dégénérescence graisseuse vue par Leyden et décrivent une dégénérescence colloïdale de la fibre musculaire.

En 1901, Babonneix soutient, pour son compte, la théorie de la myocardite maligne, décrivant une myocardite interstitielle.

La myocardite, toujours en honneur pendant plusieurs années, n'inspire cependant que peu de publications françaises sur la question. Citons Abramow, Tanaka, Hecht, puis, plus près de nous, Warthin (1924), Harvin (1925), Greengard (1929), Hoyne et Welford (1931), Parade (1936).

Enfin, signalons l'affirmation originale de Schwentker et Noël, qui attribuent les troubles cardiaques du syndrome malin tardif à une myocardite inflammatoire aiguë, conséquence de la régénération des fibres cardiaques lésées dans le cours de la maladie.

b) *Atteinte du tissu nodal.* — Le cœur étant certainement lésé, soit organiquement, soit tout au moins fonctionnellement, dans le syndrome malin tardif, il était normal que cet organe soit l'objet de nombreuses études. En même temps qu'à celles du myocarde, plusieurs publications furent consacrées aux *lésions du faisceau de Hiss*. A l'étranger, Magnus Hasleben, Low, Hume et Cleff (1914), en France, Aviragnet, Lutembacher, Le Sourdier, pensent que ces troubles, s'ils peuvent entraîner la mort au cours d'un syndrome tardif, n'en sont pas toujours la cause principale.

Par la suite, Warthin (1924), Frank (1925), et Zadoc-Kahn, dans sa thèse (1931), reprennent la question. Ce dernier, grâce à l'électrocardiogramme, étudie en détail les anomalies de la conductibilité, dont il souligne la gravité, mais dont il fait un trouble fonctionnel plutôt qu'organique, trouble qu'il ne considère d'ailleurs pas comme le symptôme de la malignité.

c) *L'insuffisance surrénale aiguë* a eu également son heure de gloire et fut longtemps considérée, sous l'influence de Sergent et Bernard, comme pouvant expliquer à elle seule tous les signes de malignité.

Puis, ce furent Hutinel, Ribadeau-Dumas, Lereboullet, Casses, Mouriquand, qui, par des arguments cliniques, anatomo-pathologiques, expérimentaux, thérapeutiques, montrent l'importance de la cortico-surrénale. Chalier, lui-même, en même temps que sa théorie rénale, aujourd'hui bien estompée, développe l'importance de l'insuffisance surrénale.

Mais, depuis quelques années, l'intégrité absolue de ces glandes à de nombreux examens anatomo-pathologiques, l'impossibilité d'expliquer beaucoup de symptômes par l'insuffisance surrénale, l'absence fréquente de la moindre amélioration après injection de doses massives d'extraits surrénaux, ont ramené la plupart des auteurs à une vue plus juste des réalités. En effet, si la participation d'une déficience surrénale n'est pas contestée dans de nombreux cas, elle est abandonnée en tant que *primum movens* du syndrome tardif.

Les lésions nerveuses.

C'étaient naturellement celles qui devaient venir à l'esprit des premiers auteurs devant la constance troublante des paralysies extensives au cours des syndromes malins. Ce fut pour savoir à quel niveau du névraxe siégeaient les lésions que les avis se partagèrent. Il semblait, au premier abord, que des lésions qui avaient un retentissement tel sur la tota-

lité de l'organisme ne pouvaient siéger que sur le système nerveux central. C'est ainsi que, pour expliquer le syndrome malin tardif, on a invoqué des troubles de l'encéphale, du bulbe et même des méninges, du système neuro-végétatif, des plexus cardiaques et du pneumogastrique.

a) *Lésions de l'encéphale.* — Ce sont Ribadeau-Dumas et Debray en 1925, Comby, quelques années plus tard, qui ont admis la possibilité d'encéphalites aiguës toxi-infectieuses. En 1933, Mme Roudinesco affirme, après une expérimentation bien éloignée de la réalité clinique, l'existence d'une encéphalite, qui, si elle peut à la rigueur expliquer les très rares chorées, ataxies cérébelleuses ou hémiplégies diphtériques, est bien incapable de provoquer le syndrome malin que nous étudions.

b) *Lésions du bulbe.* — C'est, comme nous l'avons déjà dit, Duchenne de Boulogne qui en défendit l'idée dès 1875. Plus tard, Rocaz (1901), Verger (1906), s'en firent les défenseurs, apportant à l'appui de leur thèse des préparations montrant des lésions histologiques évidentes au niveau du noyau du pneumogastrique. Mais, par la suite, l'inconstance de ces lésions ayant été démontrée, ce fut à la seule atteinte toxinique du bulbe que furent attribués les troubles malins par Guillain et Laroche, à la suite d'expériences qui, malheureusement, n'ont pu être confirmées.

c) *Lésions du plexus cardiaque.* — Elles ont été signalées depuis longtemps. Il s'agit là, somme toute, des lésions d'un plexus vago-sympathique. Véronèse, le premier, en 1893, Vincent, un peu plus tard, décrivent des lésions nerveuses particulièrement importantes à ce niveau, mais précisent cependant qu'ils ont rencontré des lésions sur tous les nerfs qu'ils avaient examinés.

Plusieurs auteurs, dans les années qui suivent, reprennent les mêmes études et concluent dans le même sens.

Nous n'avons pas retrouvé, depuis lors, la trace de nouvelles recherches à ce sujet jusqu'aux travaux de Lhermitte, qui n'a jamais observé ces lésions.

d) *Atteinte neuro-végétative*. — Dans son sens le plus large, elle n'était guère soutenue jusqu'à ces dernières années que sous la forme d'hypothèse, tant elle était satisfaisante pour l'esprit, mais sans expérimentation ni constatations anatomiques. Hutinel s'était ainsi exprimé : « C'est l'atteinte du système vago-sympathique qui explique le mieux les manifestations les plus caractéristiques du syndrome malin : troubles circulatoires, troubles digestifs, respiratoires ou glandulaires et troubles de la nutrition. »

Il faut arriver aux travaux de Reilly et de ses collaborateurs pour voir une étude et une conception vraiment scientifiques de l'atteinte neuro-végétative, conception applicable, d'après eux, à la *totalité des syndromes malins*, depuis la diphtérie hypermaligne jusqu'aux accidents mortels de l'eczéma du nourrisson ou des brûlures étendues. Dans une thèse très brillante et très documentée, Mlle Ladet, en 1937, a exposé cette théorie univoque, à laquelle on a reproché d'avoir voulu simplifier à l'extrême un problème complexe et d'avoir réuni, sous une même étiquette pathogénique, des faits par trop différents à tous les points de vue.

e) Reste enfin l'*atteinte du pneumogastrique*, qui fut la première hypothèse émise pour expliquer les accidents graves de paralysie, parce que, il faut le dire, une des plus simples, des plus séduisantes et des plus logiques. Après les précurseurs dont nous avons déjà parlé, Cléon, Melvielle et Hibbard, en 1898, apportent des observations de paralysies tardives, et ils notent que, « dans les cas fatals, le pneumogastrique a toujours des lésions dégénératives évidentes ».

Il semble que, par la suite, cette pathogénie ait été peu retenue, mais, en 1934, est publié un très intéressant article de Ramon, Debré et Uhry, où ils démontrent qu'ils sont arrivés, grâce à des toxines légèrement formolées dont ils font varier les doses, à reproduire les divers symptômes du syndrome malin tardif chez le cobaye. De leurs expériences ils concluent que la toxine diphtérique se fixe essentiellement sur des zones nerveuses électives qu'elle a gagnées par le sang

circulant. Recherchant ensuite quelles étaient les régions où était fixée cette toxine, ils n'ont pu en retrouver la trace au niveau du bulbe, des noyaux du pneumogastrique en particulier. D'autre part, après avoir constaté la pauvreté et la variabilité des lésions centrales, ils concluent à une atteinte des nerfs périphériques par la toxine et, spécialement, du pneumogastrique dans les cas mortels.

A la même époque, Lhermitte, examinant avec ces auteurs les coupes histologiques de six cobayes préparés avec la toxine formolée et de trois cas humains, n'a pu mettre en évidence de lésions musculaires ou des plexus intracardiaques au niveau du cœur. Par contre, les lésions des nerfs périphériques, et en particulier du pneumogastrique, chaque fois qu'il a été examiné, ont été constantes.

En conclusion, connus et décrits depuis Trousseau, les divers symptômes du syndrome malin tardif n'ont été isolés et groupés en un syndrome qu'en 1933 par Grenet et Mézard. Le travail de ceux-ci ne fut cependant que clinique. Ayant pu faire quelques constatations anatomo-pathologiques, susceptibles d'en éclairer la pathogénie, nous espérons être en mesure d'apporter une contribution utile à l'édifice commun.

OBSERVATIONS

Observation I (Inédite).

B... (Albertine), 42 ans.

Malade hospitalisée dans le Service de clinique des maladies infectieuses, à la demande de M. le Professeur Portmann, pour paralysie du voile au 14e jour d'une angine diphtérique.

Il s'agit d'une femme à l'aspect général satisfaisant, ancienne spécifique, qui, pendant le traitement, fit une néphrite albuminurique. Bien soignée, son B.-W. est négatif actuellement.

Début le 19 août 1942, par une angine diphtérique pseudo-phlegmoneuse, qui fut d'ailleurs incisée, mais aussi traitée, à partir du 3e jour, par du sérum (6 injections en trois jours sans qu'on ait pu savoir la dose). Température aux environs de 40°. Sous l'influence du traitement, le mal à la gorge s'atténua rapidement en même temps que l'état général s'améliorait, quand, vers le 8e ou 9e jour, apparut une paralysie du voile avec rejet des liquides par le nez et voix nasonnée. Revenue à la consultation du Professeur Portmann, celui-ci lui conseille d'entrer dans le Service du Professeur Damade.

Examen à son entrée, le 2 septembre 1942 (14e jour) : bon état général, mais pâleur. Paralysie bilatérale du voile, avec anesthésie. Rien à signaler par ailleurs. Sérum antidiphtérique, 10.000 unités. Strychnine, 1 mg.

Du 2 au 14 septembre (26e jour), 2 mg. de strychnine quotidiens sont injectés; la paralysie du voile régresse complètement et la voix redevient normale. L'état général est assez bon; cependant un peu de pâleur et de fatigue. On note à trois reprises : 0,40, 0,80, 0,75 d'albumine.

23 septembre (35e jour) : brusquement réapparition de la paralysie du voile : voix nasonnée, mauvaise prononciation des labiales, rejet des liquides par le nez. De plus, paralysie de l'accommodation. On reprend la strychnine : 2 mg. par jour.

25 septembre (37e jour) : paralysie du voile stationnaire, fourmillements dans les mains. Début de paralysie des membres inférieurs. Signe de Romberg positif.

30 septembre (42e jour) : état stationnaire. Albuminurie persiste : 0 g. 45. Examen laryngoscopique : pas de paralysie des cordes vocales. Bénerva. Strychnine : 3 mg. Anatoxine diphtérique : 0 cm^3 5.

2 octobre (44e jour) : la malade se sent fatiguée. Petit clocher à 38°2. Retard de la transmission de la sensibilité à la jambe gauche. Réflexes rotuliens : normaux à gauche, diminués à droite. Réflexes achilléens : abolis des deux côtés. Marche en talonnant. Réflexe à la lumière bien conservé, réflexe à l'accommodation très paresseux. Bénerva. Strychnine, 6 mg.

3 octobre (45e jour) : brusquement, au début du repas, gêne respiratoire intense avec orthopnée. Suffocation, angoisse. Le pouls ne s'accélère pas. Atropine et Pressyl amènent une amélioration nette au bout de quelque temps. Bruits du cœur : un peu sourds, mais réguliers. Albuminurie, 0 g. 55. Strychnine, 8 mg.

5 octobre (47e jour) : de nouveau, dans la journée d'hier, crise de suffocation impressionnante. On note maintenant de l'arythmie cardiaque. Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 11; Io, 1,5. Réflexe oculo-cardiaque : passe de 72 à 48 avec exagération de l'arythmie. XL gouttes d'actibaïne, 1 g. de strychnine.

6 octobre (48e jour) : la paralysie gagne les membres supérieurs. La préhension est de plus en plus difficile. Exagération de la paralysie des membres inférieurs. La malade est très fatiguée, l'arythmie cardiaque persiste. Pouls à 73.

Laboratoire : urée, 0 g. 16; cholestérol, 1 g. 87; chlore globulaire, 3 g. 49; chlore plasmatique, 2 g. 11. rapport, 0,63; XXX gouttes d'actibaïne, 1 cg. de strychnine.

9 octobre (51e jour) : depuis quatre jours, constipation opiniâtre malgré les laxatifs. La paralysie a progressé et gagné les muscles

des gouttières vertébrales et du tronc. Membres supérieurs : force musculaire diminuée à gauche où les réflexes sont abolis. Fourmillements dans les mains des deux côtés. Membres inférieurs : tous les réflexes sont abolis. Sensibilité toujours retardée. Staphyloplégie et paralysie de l'accommodation sans changement. Quelques extra-systoles, pas de tachycardie. Actibaïne, XXX gouttes; 12 mg. de strychnine.

Dans la nuit du 9 au 10 octobre, nouvelle crise asphyxique.

11 octobre (53e jour) : salive abondamment, les fourmillements augmentent aux membres supérieurs, et la force musculaire est diminuée de plus en plus; paralysie de l'accommodation en légère régression. Aux membres inférieurs, rien de changé. Cœur régulier. Tension artérielle : Mx, 12; Mn, 7; Io, 3. XXX gouttes d'actibaïne, 12 mg. de strychnine.

19 octobre (61e jour) : l'état général est un peu meilleur; l'asthénie est moins importante. Malgré le traitement strychnothérapique (16 mg. par jour en quatre fois), pas d'amélioration sensible. La staphyloplégie persiste, mais la déglutition se fait mieux. Membres inférieurs : tous les réflexes sont abolis, sensibilité et motilité volontaire très diminuées. Membres supérieurs : abolition des réflexes. Préhension impossible. Tension artérielle en baisse : Mx, 11,5; Mn, 7; Io, 2,5. 16 mg. de strychnine.

Du 19 au 31 octobre (61e au 73e jour), état stationnaire. Asthénie. Tension artérielle : Mx, 10,5; Mn, 6; Io. 2,5.

Dans la nuit du 31 octobre au 1er novembre, nouvelle crise d'étouffement avec bradycardie.

4 novembre (77e jour) : depuis la veille, température à 37°7. Constipation. Cœur normal. Tension artérielle : Mx, 11,5; Mn, 7,5; Io, 3. Dans la nuit, il y a eu un vomissement. Facies grippé, terreux. Nez pincé. Les yeux sont cernés. Nausées. Toux sèche. A l'examen pulmonaire, matité, obscurité respiratoire de la base droite. Vers la fin de la matinée, quelques crachats très épais, dans lesquels on découvre de nombreux pneumocoques.

Laboratoire : hématies, 4.030.000; leucocytes, 12.840, dont 98 p. 100 polynucléaires. Ouabaïne, 1/4 de mg. I. V.

7 novembre (80e jour) : enfin, amélioration nette de l'état géné-

ral. Le facies est meilleur; cependant, on note de l'anorexie. La malade sent mieux ses jambes et commence à les mouvoir très discrètement. On reprend 12 mg. de strychnine.

10 novembre (83e jour) : amélioration continuelle de l'état général. La staphyloplégie régresse; la voix est moins nasonnée; les liquides ne refluent plus par le nez. Progrès du côté des membres inférieurs. 10 mg. de strychnine.

A partir de ce jour, l'amélioration de l'état général marche de pair avec celle des paralysies.

Les réflexes des membres inférieurs seuls sont très longs à réapparaître et ne reviennent que dans le courant de janvier, 150e jour de la maladie.

A noter cependant la persistance :

1° d'une bradycardie aux environs de 40-45;

2° d'une sialorrhée intense;

3° d'une tension artérielle basse, aux environs de 10,6.

En résumé, femme de 42 ans, syphilitique bien soignée. Angine pseudo-phlegmoneuse traitée au troisième jour qui rétrocède assez rapidement. Paralysie du voile précoce.

Amélioration.

Reprise de paralysies extensives à partir du 35e jour; jamais de paralysie des cordes vocales.

Etat grave avec arythmie cardiaque et crises de dyspnée jusqu'au 75e jour environ, où se place un épisode pneumonique, à la guérison duquel les signes paralytiques régressent rapidement.

Persistance d'une bradycardie.

Observation II (Inédite).

D... (Lucette), 16 ans 1/2.

Il s'agit d'une jeune fille envoyée d'urgence dans le Service pour angine diphtérique maligne le 10 mai 1944. Elle avait été vaccinée sept ans auparavant incomplètement, puisqu'elle n'a reçu que deux injections.

La maladie a débuté brusquement dans la journée du 9 mai par un violent mal de gorge. Presque en même temps, le cou commence à augmenter rapidement de volume. Dans la soirée, la dysphagie est importante et il apparaît même de la dyspnée. Cependant, le diagnostic de diphtérie n'est pas porté. Dans la nuit, tous ces signes s'exagèrent; ce n'est que le lendemain après-midi que le médecin, rappelé auprès de la malade, l'envoie d'urgence dans le Service de clinique des maladies infectieuses.

Examen le 10 mai, à 17 heures : vingt-quatre heures à peine après le début de l'angine, l'aspect de cette malade est impressionnant. Il s'agit d'une jeune fille de la campagne à l'embonpoint certain et au visage plein et coloré. Le cou proconsulaire frappe dès l'abord; les méplats sous-maxillaires n'existent plus. Depuis les maxillaires jusqu'à la partie moyenne des clavicules latéralement, le cou va en s'évasant. La peau à ce niveau est lisse, tendue, luisante.

L'examen de la gorge montre des fausses membranes énormes irrégulières, tomenteuses, grisâtres, nécrotiques par endroits, épaisses de 1 centimètre au moins, recouvrant absolument tout l'isthme du pharynx et le voile du palais. Au milieu de ce bloc, on distingue un petit orifice irrégulier qui permet encore le passage de l'air inspiré. La température est à 38°6. Le pouls est à 120. Devant ce tableau d'angine maligne, un traitement énergique est institué : 80.000 unités de sérum antidiphtérique; 40 cm^3 de sérum antigangréneux. Dans la nuit l'état est stationnaire, quand brusquement, le matin à 5 heures, la dyspnée s'accroît considérablement; le tirage devient important; la malade angoissée s'étouffe. L'interne de garde appelé décide de pratiquer une trachéotomie, qui amène un soulagement immédiat.

11 mai (3e jour) : la malade est abattue, fatiguée, mais respire bien par son orifice de trachéotomie, l'état de la gorge est pire que la veille. Les fausses membranes sont encore plus putrides et épaisses. A noter qu'aucune fausse membrane ne sort par l'orifice de trachéotomie, ce qui amène à penser que c'est leur seule accumulation au niveau de la gorge qui a suffi à provoquer l'étouffement. La tension artérielle se maintient à : Mx, 15; Mn, 8; Io, 1,5. La température est tombée à 36°8; le pouls est toujours à 120.

Laboratoire : bacilles diphtériques moyens; l'urée sanguine est déjà à 1 g. Sérum, 70.000 unités; soludagénan, 4 g.; spartocamphre et Pressyl; 1 litre de Murphy.

12 mai (4e jour) : la respiration est toujours difficile. L'état local est stationnaire; quoique de nombreuses fausses membranes soient enlevées à la pince, elles se reforment aussitôt. Le cou a légèrement diminué de volume. Urines : 0 g. 48 d'albumine. 40 cm³ de sérum antistreptococcique de Vincent; 3 g. de soludagénan; 1 litre de Murphy.

13 mai (5e jour) : état très grave; la gorge ne se nettoie pas. La malade peut avaler quelques gorgées, mais reflux par le nez. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 7; Io, 4. 60.000 unités de sérum antidiphtérique; 20 cm³ de sérum antistreptococcique; 3 g. de soludagénan.

15 mai (7e jour) : les fausses membrenes ne diminuent pas, quoique la malade en crache énormément. Très fatiguée. Apparition d'un syndrome hémorragique : hémorragies gingivales, énormes ecchymoses aux points d'injection. La diurèse est au-dessus de 1 litre. Température, 37°5; pouls, 98.

Laboratoire : globules rouges, 3.875.000; globules blancs, 8.680. Temps de saignement : plus de 20 minutes. Temps de coagulation, 18 minutes. Albuminurie, 3 g. 8. Toni-cardiaques; 3 g. de soludagénan.

16 mai (8e jour) : état général toujours grave. Le syndrome hémorragique persiste, quoique atténué. On essaie une médullo-transfusion, mais celle-ci est impossible à pratiquer tant la jeune fille est grasse et le thorax infiltré par l'œdème débordant du cou. Injection d'hémocoagulène. Dans les urines, 8 g. d'albumine.

17 mai (9e jour) : on enlève la canule de trachéotomie malgré la persistance des fausses membranes. Subasphyxie pendant une heure. La malade peut dire quelques mots; il n'y a pas de paralysie du voile. Température, 36°9; pouls, 80.

Laboratoire : 5 g. d'albumine; urée sanguine, 0 g. 85.

19 mai (11e jour) : depuis deux jours, le cou diminue de volume. Il persiste encore de fausses membranes. 15 g. d'albumine dans les urines.

20 mai (12e jour) : malade fatiguée, pâle. Tension artérielle : Mx, 14. Mn, 7. Le premier bruit du cœur s'assourdit légèrement.

Laboratoire : 18 g. d'albumine dans les urines; pas de pus ni microbes; quelques hématies et cylindres granuleux; urée, 1 g. 10; 1/4 de mg. d'ouabaïne intraveineuse; 4 mg. de syncortyl.

22 mai (14e jour) : la malade se sent mieux. La tension artérielle baisse un peu : Mx, 13; Mn, 7; Io, 1,5. Premier bruit toujours sourd. Urée, 1 g. 18; albumine, 3 g. 20. Ouabaïne et syncortyl.

24 mai (16e jour) : la tension artérielle diminue un peu : Mx, 12; Mn, 8; Io, 2. Premier bruit du cœur très sourd. Albumine, 7 g. 10. Ouabaïne I. V. et syncortyl.

25 mai (17e jour) : les bruits du cœur sont mieux frappés. Tension artérielle : Mx, 12; Mn, 8; Io, 2. Pas de paralysie du voile. Foie sans augmentation de volume. Urée sanguine, 0 g. 80.

27 mai (19e jour) : tousse légèrement; murmure vésiculaire râpeux. On cesse l'ouabaïne, on continue le syncortyl. Diminution des réflexes rotuliens.

30 mai (22e jour) : un ensemencement de la gorge montre la persistance de diphtériques moyens. 18 g. d'albumine dans les urines Amélioration de l'état général.

31 mai (23e jour) : bruits du cœur très bien frappés. Tension artérielle remontée à : Mx, 15; Mn, 7; Io, 3. Mais réflexes rotuliens abolis; achilléens : gauche aboli, droit conservé. Urée sanguine, 0 g. 65. La diurèse augmente.

1er juin (24e jour) : état local satisfaisant. Sang : protides totaux, 34 g.; sérine, 14 g.; globuline, 20 g.; rapport : 0,7; lipides, 6 g. 20. cholestérol, 1 g. 62. Urines : albumine, 10 g. Devant cette diminution des protides, avec inversion du rapport, régime lacté.

3 juin (26e jour) : état satisfaisant. Sensibilité osseuse très diminuée. Aux membres inférieurs : réflexes abolis. Aux membres supérieurs : réflexes tendineux très faibles. Cœur : bruits normaux, un peu rapides. Tension artérielle : Mx, 17; Mn, 7; Io, 3.

5 juin (28e jour) : la malade présente des troubles de l'accommodation. Motilité très faible du voile (paralysie tardive). Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 8; Io, 3. Pouls à 118. Albumine, 5 g. Bénerva, 4 mg. de strychnine.

6 juin (29e jour) ; se plaint de fourmillements au bout des doigts. Facies fatigué.

7 juin (30e jour) : albumine, 4 g. 80. Urée, 0 g. 50. Rien à signaler de nouveau. On continue Bénerva et strychnine.

9 juin (32e jour) : cœur : tendance à l'égalisation des deux bruits. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 7; Io, 3. Bénerva, strychnine.

14 juin (37e jour) : grosse accentuation de la paralysie du voile; la malade nasonne beaucoup, voile insensible. De plus, apparition d'une paralysie faciale droite, de type périphérique : bouche déviée légèrement à gauche. La malade ne peut siffler. A l'occlusion des paupières, la paupière droite ne s'abaisse pas complètement. Urée, 0 g. 51; albuminurie, 3 g. 70. Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 8; Io, 3.

16 juin (39e jour) : examen laryngé ; aucun trouble moteur récurrentiel.

20 juin (43e jour) : albumine, 2 g. 40; urée, 0 g. 38.

21 juin (44e jour) : l'état général est moins bon. La malade est plus pâle et plus fatiguée. Les troubles de l'accommodation s'accentuent : elle ne peut lire même les gros caractères. Fourmillements dans les doigts. L'aréflexie persiste, sauf pour l'achilléen gauche. Paralysie du voile en régression, mais la voix est toujours nasonnée. Bénerva, strychnine.

23 juin (46e jour) : 9 g. 20 d'albumine.

24 juin (47e jour) : 8 g. 90 d'albumine.

27 juin (50e jour) : état général médiocre, pâleur.

Depuis quelques jours, encombrement bronchique et pharyngien : début de graillonnement. Toux; expectoration difficile. Auscultation : nombreux râles crépitants, pas de souffle. Cœur : bruits réguliers, très frappés. Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 7; Io, 3. Voile du palais toujours inerte. L'aréflexie persiste. Troubles de l'accommodation toujours importants. De plus, parésie des muscles du tronc : la malade ne s'assoit qu'avec la plus grande difficulté. La tension artérielle se maintient : Mx, 16; Mn, 6. Albuminurie, 3 g.; urée, 0 g. 32. Bénerva. On porte la strychnine à 12 mg.

30 juin (53e jour) : état général stationnaire, toux surtout provoquée par la déglutition. Les deux bases pulmonaires sont inondées de râles humides.

4 juillet (57e jour) : la malade parle mieux. Etat général un peu plus satisfaisant, mais toux persistante. Pas de température. Auscultation pulmonaire : murmures vésiculaires affaiblis. Râles moins nombreux et seulement dans les deux tiers inférieurs du poumon droit. Cœur : premier bruit sourd. Réflexes : membres inférieurs abolis; membres supérieurs normaux. Le voile est toujours complètement paralysé. Bénerva; strychnine à dose croissante, 16 mg.

6 juillet (59e jour) : état général stationnaire. Pâleur moins accentuée. L'asthénie est toujours importante. Cœur : premier bruit sourd; deuxième bruit presque inaudible. Poumons : à droite, gros râles humides sur les deux tiers inférieurs; à gauche, de même, à l'extrême base seulement. Voile du palais toujours paralysé. Réflexes : rotuliens, complètement abolis; achilléens, ont réapparu. Albuminurie, 2 g. 20.

8 juillet (61e jour) : Amélioration. Toux persistante. La phonation s'améliore. Cœur : Tension artérielle, Mx, 13; Mn, 8; Io, 2,5. Bruits normaux. Poumons : encore quelques gros râles muqueux. Réflexes des membres inférieurs toujours abolis. Pas de température. On continue la strychnine. Injections quotidiennes d'eucalyptine.

10 juillet (63e jour) : amélioration. Quelques râles bilatéraux. Toujours pas de réflexes aux membres inférieurs. Albuminurie, 2 g. 40.

12 juillet (65e jour) : bruits du cœur bien frappés. Toujours quelques râles. Parle mieux; la vue également s'améliore; le réflexe vélo-palatin est revenu. S'est levée pour la première fois et a pu faire quelques pas. Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 8; Io, 3,5. A partir de ce jour, amélioration rapide. Seuls les râles humides persistent jusque vers le 20 juillet avec des bruits cardiaques plus ou moins bien frappés suivant les jours.

19 juillet : l'urée est à 0 g. 59.

20 juillet : l'albumine est à 1 g. 50.

25 juillet : albuminurie à 0 g. 48.

26 juillet : phénolsulfonephtaléine à 50 p. 100.

28 juillet : urée à 1 g. 02 et constante d'Ambard à 0 g. 35; protides totaux, 37 g.; sérine, 23 g.; globuline, 14 g.

29 juillet : départ de la malade qui, toujours faible sur ses

jambes, peut cependant marcher à petits pas, en s'appuyant au bras d'un aide. Par la suite, cette malade a été suivie. L'état général redevient vite bon.

6 septembre, il ne persiste que 0 g. 08 d'albumine, mais l'urée sanguine était encore à 0 g. 50 avec une constante de 0,18.

En octobre, elle pouvait faire de la bicyclette.

En résumé, angine maligne, avec un cou proconsulaire, énergiquement traitée vers la 24e heure environ.

Etat très grave pendant plusieurs jours.

Les fausses membranes persistent jusqu'au 12e jour.

Pas de syndromes secondaires, pas de paralysie du voile précoce.

Albuminurie considérable et persistante.

Apparition progressive d'un syndrome malin tardif, à partir du 30e jour, qui se prolonge avec légers troubles cardiaques et paralysie bronchique jusqu'au 55e jour. A partir de ce moment, relèvement progressif de l'état général.

Jamais de paralysie des cordes vocales, mais paralysie faciale de type périphérique.

Observation III (Inédite).

B... (Louise), 58 ans, sans profession.

Envoyée dans le Service de clinique des maladies infectieuses le 30 octobre 1943, pour angine diphtérique.

Début de la maladie le 25 octobre 1943 par un violent mal de gorge, avec frissons et lassitude générale, qui obligent la malade à s'aliter.

27 octobre (3e jour) : elle se sent mieux et se lève. Elle constate elle-même qu'elle a du blanc dans la gorge.

28 octobre (4e jour) : de nouveau fatiguée et fiévreuse elle doit garder le lit. La douleur dans la gorge persiste, et elle remarque que sa voix est enrouée.

30 octobre (6e jour) : les signes locaux et généraux persistant, la

voix devenant de plus en plus enrouée, elle se décide à faire appeler son médecin, qui l'envoie de toute urgence à l'hôpital.

A son entrée, on est en présence d'une femme pâle et très fatiguée. Elle n'a jamais subi de vaccination antidiphtérique. La température est à 38°; le pouls à 100. Dysphagie et dyspnée. Voix rauque. On note une rougeur diffuse de la gorge et des fausses membranes discrètes, peu étendues sur les amygdales. La langue est saburrale. A l'examen du larynx, présence de fausses membranes. Premiers bruits du cœur un peu sourds et quelques extra-systoles. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 7. Io, 2. Râles de bronchite au niveau des poumons. Un foie très volumineux affleurant l'ombilic. Un ensemencement de la gorge, pratiqué au moment de l'entrée dans le service, devait faire découvrir, dès le lendemain, des bacilles diphtériques longs. 30.000 unités de sérum antidiphtérique; teinture de belladone.

31 octobre (7e jour) : état stationnaire. De nouveau, on injecte 30.000 unités.

1er novembre (8e jour) : état stationnaire; la voix se voile. 30.000 unités supplémentaires.

2 novembre (9e jour) : la gorge est nettoyée de ses fausses membranes, mais la voix est complètement voilée. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 7; Io, 2. Urines : albumine, 2 g. 40; présence d'acétone; assez nombreux leucocytes; assez nombreux cylindres granuleux; rares phosphates ammoniaco-magnésiens.

4 novembre (11e jour) : malade pâle et fatiguée, aphone. Paralysie du voile du palais, mais il n'y a pas de reflux par le nez. L'examen laryngoscopique montre que le larynx n'est pas complètement nettoyé de ses fausses membranes. Urée, 0 g. 27.

9 novembre (16e jour) : légère amélioration. La malade se sent mieux. Température à 36°1. La voix est un peu plus claire. Urines, 0 g. 12 d'albumine.

15 novembre (22e jour) : de nouveau, la malade se sent beaucoup plus fatiguée. Très pâle. Voix complètement éteinte. Reflux des aliments par le nez. Déglutition très difficile. Dyspnée. Pas de température, mais pouls à 120. Paralysie du voile, qui est dévié vers la gauche; la langue est légèrement déviée vers la droite. Tachycardie

avec tendance à l'égalisation des deux bruits. Foie gros et douloureux. Parésie des membres inférieurs, où les réflexes tendineux sont abolis. Ouabaïne, 1/4 de mg. I. V. chaque jour.

17 novembre (24e jour) : état général à peu près stationnaire. Larynx : pas de modification de couleur, de forme, ni de surface. Les cordes vocales ne s'accolent pas, laissant entre elles une surface elliptique, position anormale, semblant surtout due à une paralysie de la corde vocale droite. Ouabaïne à 2/100, XX gouttes; solucamphre, 4 cm^3; strychnine à doses croissantes.

20 novembre (27e jour) : malade de plus en plus fatiguée. Vomissements très fréquents. Troubles importants de la déglutition. Dyspnée : à l'auscultation, grand nombre de râles sous-crépitants dans les deux champs. Pas de température.

24 novembre (31e jour) : les troubles fonctionnels s'aggravent. La malade déglutit tout dans sa trachée, d'où des crises de suffocation très pénibles. Extrêmement pâle, cyanose. Tachyarythmie à 120. Le soir, la température monte à 38°. Ouabaïne, 1/4 mg. I. V. matin et soir; sonde œsophagienne. Sérum physiologique sous-cutané. Murphy glucosé : 1 litre. La strychnine est aujourd'hui à 7 mg.

25 novembre (32e jour) : état stationnaire, mais apparition d'un encombrement bronchique. Pouls, 104. Température, 37°4 le soir. Même traitement, plus eucalyptine.

28 novembre (35e jour) : au point de vue général, la malade semblait un peu mieux depuis deux jours. Grâce à la sonde œsophagienne, elle avait pu se nourrir un peu et ne vomissait plus, mais l'encombrement bronchique était devenu considérable.

Le 26 au soir, la température était montée à 39°. Le même traitement avait été continué. On était monté jusqu'à 1 cg. de strychnine par jour. Depuis hier, les accès de suffocation deviennent de plus en plus intenses. A l'auscultation, râles humides et râles de bronchite. La malade se cyanose progressivement.

Au matin du 28, les accidents se précipitent ; pouls à peine perceptible; bruits du cœur lents, mais irréguliers et sourds; accès de suffocation subintrants. A 14 heures, au cours de l'un d'eux, la malade devient violacée, noirâtre, et son cœur s'arrête.

En résumé, croup traité au 5e jour seulement, avec présence de bacilles diphtériques longs.

Paralysie du voile au 11e jour.

Etat général toujours grave, qui ne présente qu'une très légère amélioration vers le 16e jour.

Syndrome de gravité avec paralysie extensive, atteignant la langue et les cordes vocales dès le 24e jour.

Paralysie bronchique le 32e jour. Tachyarythmie.

Mort en asphyxie le 35e jour.

Observation IV (Inédite).

Mme X.., 43 ans, sans profession, n'ayant jamais subi de vaccination antidiphtérique.

18 novembre 1943 : début brutal d'une angine, qui prend en vingt-quatre heures un aspect phlegmoneux avec cou proconsulaire. Dysphagie intense. Teint intoxiqué. Température à 39°. Etat général grave. Apparition rapide de fausses membranes; on pratique alors un ensemencement, qui se montrera positif pour un bacille diphtérique moyen.

20 (soit au bout de quarante-huit heures), 21 et 22 novembre : 50.000 unités de sérum et 6 g. de dagénan sont injectés quotidiennement.

23 novembre (6e jour) : alors que 120.000 unités ont été injectées, la malade est vue pour la première fois par le Professeur Damade. Le tableau est impressionnant. Certes, la température rectale est tombée à 36°9 depuis deux jours déjà, mais la malade est d'une pâleur livide, le cou est énorme, l'haleine est infecte. La luette et les amygdales, considérablement œdématiées, sont recouvertes par des fausses membranes noirâtres ou grisâtres. Reflux des liquides par le nez et voix nasonnée. Tension artérielle : Mx, 18; Mn, 12. Urines rares : 500 cm³ par vingt-quatre heures sans albumine; 35.000 unités de sérum antidiphtérique; 40 cm³ de sérum antistreptococcique. 6 g. de dagénan; sérum glucosé rectal.

27 novembre (10e jour) : la malade a continué à prendre du dagé-

nan (4 g. par jour), et elle a encore reçu 40 cm³ de sérum antistreptococcique de Vincent. A ce jour, l'amélioration est très nette. Les fausses membranes ne se reproduisent plus. Le nasonnement et le reflux persistent, ce qui prouve qu'il s'est bien agi d'une paralysie précoce du voile.

Début d'accidents sériques peu importants, mais qui dureront jusqu'au 10 décembre. Au point de vue général, aucune trace de syndrome malin secondaire; l'état général s'améliore notablement, l'alimentation peut être reprise. Mais apparition de troubles nerveux. Paralysie de l'accommodation. Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Parésie des membres inférieurs. 500 g. de sérum glucosé; 4 mg. de strychnine par jour.

Du 27 novembre au 27 décembre : amélioration, mais persistance de la paralysie de la gorge et des membres inférieurs et de l'asthénie.

27 décembre (40e jour) : brusquement, augmentation de la paralysie du voile et de la gorge; la déglutition devient absolument impossible. Température à 37°5 sans élévation.

29 décembre (42e jour) : augmentation de tous les troubles. Congestion, puis hépatisation de la base pulmonaire. Asthénie considérable; polypnée intense avec cyanose légère. Cœur régulier, mais le premier bruit est très sourd. Température à 39°. Pouls à 130. Pas de paralysie des cordes vocales. 2 g. de soludagénan; 6 g. de thiazomide; 4 mg. de strychnine. Toni-cardiaques.

30 décembre (43e jour) : état général stationnaire; la polypnée persiste. Température à 40°. Pouls à 130. 2 g. de soludagénan; 4 mg. de strychnine. Toni-cardiaques.

31 décembre (44e jour) : l'état général décline. Polypnée intense. Bruits du cœur très assourdis. La température descend à 37°2, mais le pouls est à 120. 2 mg. de strychnine, 20 mg. d'acétate de désoxycorticostérone, 250 cm³ de sérum physiologique, 250 cm³ de sérum glucosé.

1er janvier 1944 (45e jour) : mort dans un tableau de collapsus.

En résumé, chez une femme de 43 ans, angine maligne pseudo-phlegmoneuse, soignée moins de 48 heures après le début par une sérothérapie intensive : 150.000 unités.

Plus de huit jours pour nettoyer la gorge.
Paralysie du voile dès le début.
Extension des paralysies qui restent modérées au 40e jour.
Paralysie complète de la gorge.
Hépatisation pulmonaire.
Insuffisance cardiaque et collapsus.

Observation V (Inédite).

Tes... (Charlotte), 38 ans, femme de journée.

Il s'agit d'une femme marquant beaucoup plus que son âge, n'ayant jamais été vaccinée contre la diphtérie et dans les antécédents de laquelle on ne peut guère noter qu'un léger éthylisme.

Entrée dans le Service de clinique des maladies infectieuses le 23 janvier 1944. Le début remonte au 15 janvier 1944, caractérisé par de la fatigue et une gêne respiratoire.

17 janvier : gêne à la déglutition, sans cependant avoir encore souffert de la gorge.

19 janvier : la gorge devient douloureuse, en même temps que le cou augmente de volume.

20 janvier : dysphonie.

21 janvier : les signes s'exagèrent; en particulier, la malade est de plus en plus gênée pour respirer et a, par moment, des crises paroxystiques, au cours desquelles elle asphyxie.

Néanmoins, ce n'est que le 23 janvier que cette femme se décide à consulter un médecin, qui l'envoie immédiatement à l'hôpital. Là, elle arrive dans un état lamentable, asphyxique avec un tirage intense. La gorge est pleine de fausses membranes grisâtres, épaisses, anfractueuses, recouvrant d'un seul bloc les deux amygdales, la luette empiétant sur le voile du palais et se prolongeant en arrière vers le pharynx. Il ne persiste qu'un étroit orifice pour le passage de l'air. Cou proconsulaire.

Au moment où l'interne de garde voulut pratiquer un examen laryngoscopique, la malade tomba en syncope. L'interne n'eut que le temps de saisir un bistouri et de pratiquer sur-le-champ une trachéotomie, et la canule introduite, quelques mouvements de res-

piration artificielle ranimèrent la patiente. 60.000 unités de sérum antidiphtérique furent immédiatement injectés, ainsi que 5 cm³ de sparto-camphre et 1/4 de mg. d'ouabaïne I.V. L'urée sanguine était alors de 0,40. Par ailleurs, température à 37°, pouls à 120. Mais les bruits du cœur, s'ils étaient rapides, étaient bien frappés.

Le reste de l'examen, réduit au minimum, ne montra rien.

24 janvier (9e jour) : la malade est calme, respirant assez facilement par sa canule, d'où sortent des quantités considérables de mucosités et de fausses membranes. Les fausses membranes de la gorge sont toujours aussi importantes et fétides. Bruits du cœur bien frappés. Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 9; Io, 3 au Pachon. Température, 37°6. Pouls, 102. Urines, 400 cm³ dans les 24 heures, avec 6 g. d'albumine et présence d'acétone. 4 g. de soludagénan, 60.000 unités de sérum en deux fois.

25 janvier (10e jour) : état général identique. La malade est calme. Le teint est terreux, intoxiqué. Les fausses membranes du pharynx se détachent facilement, mais se reproduisent rapidement. Température, 37°7. Pouls, 102. Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 7; Io, 3. Urines, 700 cm³. Cœur : bruits assourdis. 20 cm³ de sérum antistreptococcique, 2 g. de soludagénan, 1/4 de mg. d'ouabaïne.

26 janvier (11e jour) : légère amélioration. Les fausses membranes, quoique se reproduisant toujours, sont moins épaisses et moins putrides. L'adénopathie cervicale diminue. Malade toujours fatiguée. Yeux cernés. Teint bistre. Température, 36°9. Pouls, 82. Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 7; Io, 2,5. Urines, 700 cm³ contenant quelques cylindres granuleux, quelques poly, quelques hématies, quelques cellules épithéliales. Pas de microbes. 60.000 unités de sérum antidiphtérique, 2 g. de soludagénan.

27 janvier (12e jour) : les fausses membranes diminuent.

Le cou dégonfle rapidement, mais la malade a toujours mauvais teint. Elle est fatiguée. Tension artérielle : Mx, 13; Mn, 7. Les urines contiennent 3 g. d'albumine et, dans le sang, l'urée est montée à 0 g. 62. 2 g. de soludagénan.

28 janvier (13e jour) : légère amélioration locale. La canule est enlevée, malgré la persistance des fausses membranes dans la gorge. Après quelques minutes d'angoisse et de dyspnée, la malade

respire à peu près normalement par les voies naturelles. La tension artérielle se pince un peu : Mx, 12; Mn, 8; Io, 2. 5 mg. d'acétate de désoxycorticostérone; 1 litre de Murphy.

29 janvier (14e jour) : cou complètement dégonflé, mais il y a encore des fausses membranes dans la gorge. Des mucosités purulentes sortent toujours par l'orifice de trachéotomie. Murphy. Syncortyl.

31 janvier (16e jour) : la malade se sent mieux, commence à pouvoir parler en bouchant l'orifice de trachéotomie, par où sortent cependant toujours des mucosités. Elle est moins abattue et s'intéresse à ce qui se passe autour d'elle. Cependant, au cœur, le premier bruit se prolonge avec tendance au galop. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 8; Io, 1. Urée, 0 g. 49. Albumine, 1 g. 80.

2 février (18e jour) : la gorge est enfin nettoyée. L'ensemencement de la gorge ne montre que des cocci. La malade se trouve mieux. Mais le cœur a un premier bruit toujours prolongé et la tension est basse : Mx, 11; Mn, 7; Io, 1. Même traitement. Urines, 0 g. 48 d'albumine.

8 février (24e jour) : pour la première fois, on note une voix nasonnée; elle ne peut prononcer les labiales. Pas de reflux nasal des liquides. Parésie bilatérale du voile. Pas de troubles paralytiques par ailleurs. Bruits du cœur toujours sourds. Tension artérielle : Mx, 10; Mn, 4; Io, 2.

Depuis le 5, la malade reçoit une injection quotidienne de 1/4 de mg. d'ouabaïne. Syncortyl, 10 mg. Urée, 0 g. 20. Albumine, 1 g. 60. Quelques fragments de cylindres granuleux dans les urines.

11 février (27e jour) : quelques troubles de la déglutition apparaissent, provoquant de la toux; vomissements. Se plaint d'une douleur précordiale intense. Bruits de galop et extrasystoles. Pouls faible, mou, arythmique. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 5; Io, 4,5. Ouabaïne intraveineuse, syncortyl.

12 février (28e jour) : 1 g. 40 d'albumine.

16 février (32e jour) : la malade, quoique fatiguée, se sent mieux et veut partir chez elle. Le teint est toujours terreux. Le bruit de galop et les extra-systoles persistent. Tension artérielle : Mx, 12; Mn, 7; Io, 3. Urée, 0,18. Albumine, 1 g. 40. Ouabaïne *per os*. Syncortyl. Camphre.

19 février (35e jour) : disparition du galop. Il persiste un allongement du premier bruit et quelques extrasystoles. La voix est de plus en plus nasonnée. Tension artérielle : Mx, 13,5; Mn, 7; Io, 4. Albumine, 2 g. 10.

23 février (39e jour) : cœur tout à fait normal. Tension artérielle : Mx, 13; Mn, 7; Io, 4. Mais la paralysie du voile persiste et la malade commence à signaler de la difficulté à mouvoir ses jambes dans son lit. Albumine, 0 g. 30.

25 février (41e jour) : la malade attire l'attention sur ses membres inférieurs. On essaie de la lever. Il lui est impossible de se tenir sur ses jambes, qui fléchissent. Incoordination. Réflexes rotuliens et achilléens complètement abolis. 6 mg. de strychnine par jour en deux fois. Une ampoule de Bévitine.

28 février (44e jour) : aggravation des signes. La malade est extrêmement fatiguée, pâle, dyspnéique. Affalée au fond de son lit, elle ne peut s'asseoir seule par suite de la paralysie des muscles du tronc. Se plaint d'y voir mal. Vomissements. Elle ne peut lever ses membres inférieurs du plan du lit. Hypoesthésie marquée des deux membres. Le pincement du talon d'Achille lui-même est peu sensible. Pas de douleur à la percussion osseuse. Abolition complète des réflexes tendineux. Membres supérieurs : à droite, ne peut serrer la main, mais résiste à l'extension de l'avant-bras sur le bras; légère hypoesthésie; à gauche, signes encore plus accentués. De plus, dysmétrie, adiadococinésie. Voix rauque, légèrement bitonale. Déglutition : pas de reflux des liquides par le nez, mais ceux-ci passent dans le larynx, provoquant des réflexes de toux. Du côté du voile, paralysie complète bilatérale. Examen laryngoscopique : *paralysie corde vocale gauche.*

1er mars (46e jour) : l'état s'aggrave. La paralysie des membres supérieurs s'accentue. Fort amaigrissement, la malade se nourrissant fort peu par suite de la difficulté de déglutition. La malade, très fatiguée, est tout à faite présente cependant. La voix a tendance à s'éteindre. Dyspnée.

2 mars (47e jour) : malade agitée, dyspnéique et polypnéique. Teint blafard. Rien à l'auscultation. Elle est presque complètement aphone. Vers le soir, elle se calme.

3 mars (48e jour) : la nuit a été calme. La malade est d'une pâleur de cadavre. Légère dyspnée. Complètement paralysée, la malade ne remue plus guère que ses avant-bras. Angoissée, elle annonce à la sœur que sa mort est proche. Puis elle entre dans une somnolence demi-comateuse et s'éteint doucement à 8 heures.

En résumé, malade soignée par 180.000 unités de sérum au 8e jour d'un croup, alors qu'elle était fortement intoxiquée.

Ebauche de syndrome secondaire malin.

Défaillance cardiaque (extrasystoles, galop), précoce.

Paralysie tardive du voile le 24e jour.

Syndrome malin tardif, s'installant progressivement à partir du 38e jour environ.

Paralysies généralisées importantes.

Paralysie des cordes vocales.

Vomissements.

Dyspnée et polypnée.

Mort en défaillance cardiaque progressive le 48e jour.

Histologie.

Viscères.

Foie. — L'architecture des travées est à peu près conservée. On note une vaso-dilatation marquée des capillaires et une dégénérescence cellulaire riche en lipides (Soudan-III). Les cellules de Küpffer sont souvent hypertrophiées. Sclérose périvasculaire un peu exagérée. Pas de nodules infectieux. En résumé, dégénérescence graisseuse moyenne.

Reins. — Les glomérules sont généralement congestionnés, et leurs cellules présentent une dégénérescence vacuolaire assez marquée. Les tubes contournés et les segments intermédiaires présentent une dégénérescence granuleuse plus ou moins importante. Beaucoup de noyaux sont bien conservés. Pas de sclérose appréciable. Pas de lésion périartérielle.

Rate. — Lésions cadavériques considérables. Pas de nodules infectieux. Gaine périvasculaire fortement épaissie par la sclérose.

Surrénales. — Lésions cadavériques importantes et généralisées. Pas d'hémorragie.

Cœur. — L'architecture du myocarde est bien conservée. La striation musculaire est conservée dans l'ensemble (H. au fer). Pas de sclérose appréciable.

Système nerveux central.

Cerveau (zone de Rolando). — Formol (H. E. S.). : pas d'altération des méninges. Légère vaso-dilatation des capillaires avec espaces péri-vasculaires peu marqués et sans exsudation.

Nissl : pas d'altération cellulaire marquée. Les grandes cellules sont riches en corps de Nissl sans chromatolyse.

Diencéphale. — Formol (H. E. S.) : pas d'image d'œdème ni de congestion. Les espaces périvasculaires sont très discrets. Pas de zone claire périneuronale.

Nissl : dans aucune région du diencéphale on n'observe de lésion cellulaire appréciable. De grandes cellules sont riches en corps de Nissl; de rares éléments présentent un degré de chromatolyse plus ou moins avancée.

Protubérance. — Formol (H. E. S.) : pas de vaso-dilatation ni d'œdème.

Nissl : les éléments cellulaires sont bien conservés avec leurs prolongements et leurs corps de Nissl.

Bulbe. — Formol (H. E. S.). : les espaces périvasculaires sont nettement augmentés, et certains montrent un peu d'exsudation contenant quelques éléments cellulaires.

Espaces périneuronaux marqués autour de certaines grandes cellules.

Nissl : divers noyaux ont leurs grandes cellules bien conservées et riches en corps de Nissl.

Dans aucune région on ne note de chromatolyse appréciable.

Cervelet. — Aucune lésion appréciable.

Moelle cervicale. — Formol (H. E. S.) : espaces clairs périvasculaires rares, peu développés et sans exsudat. Quelques grandes cellules des cornes sont entourées d'un espace clair discret.

Nissl : les grandes cellules neuronales sont bien conservées et très riches en corps de Nissl.

Moelle dorsale. — Formol (H. E. S.) : aucune lésion appréciable.

Nissl : les grandes cellules neuronales sont particulièrement riches en corps de Nissl.

Moelle lombaire. — Formol (H. E. S.) : quelques espaces clairs périvasculaires exagérés, certains contenant un peu d'exsudation séreuse.

Nissl : aucune lésion appréciable.

Système nerveux périphérique.

Pneumogastrique droit (H. E. S.). — Les noyaux des gaines de Schwann sont hyperplasiés, irréguliers de forme, certains en pycnose. On observe des lésions vasculaires appréciables.

Weigert-Pal : les lésions sont extrêmement accusées; les gaines de myéline ont souvent totalement disparu; quand elles existent, elles sont moniliformes, tuméfiées ou filiformes. Elles sont constamment tronçonnées. La myéline est remplacée par de petites granulations poussiéreuses ou bien par une substance anhiste ne prenant pas le colorant. Ces lésions périsegmentaires s'accompagnent de lésions profondes des cylindraxes, qui sont fragmentés, de calibre irrégulier, parfois même totalement disparus.

Nerf pneumogastrique gauche. — Les lésions sont du même type que celles du pneumogastrique droit, mais il existe des zones où elles sont moins prononcées.

Nerf récurrent gauche (H. E. S.). — On observe une multiplication des noyaux des gaines de Schwann qui sont irréguliers, souvent tuméfiés, parfois en pycnose.

Weigert-Pal : les gaines de myéline sont profondément altérées; certaines ont une myéline plus ou moins granuleuse; d'autres une myéline parsemée de vacuoles; beaucoup sont vides et réduites à un filament aux contours irréguliers, ne prenant pas le colorant.

De très nombreuses fibres sont sectionnées en tronçons plus ou moins longs. Les cylindraxes sont fragmentaires et de calibre très irrégulier.

Nerf phrénique (H. E. S.). — Pas de multiplication appréciable des noyaux des gaines de Schwann; ces noyaux sont cependant irréguliers dans leur forme, dans leur volume.

Wergert-Pal : léger degré de névrite périaxile caractérisé par une tuméfaction de certaines gaines, et irrégularité de leur calibre; de rares gaines ont perdu toute leur substance et sont réduites à un mince tube vide à contours irréguliers.

Médian droit (H. E. S.). — Dans certaines zones, on observe une certaine hyperplasie des noyaux des gaines de Schwann.

Weigert-Pal : léger degré de névrite périaxile caractérisé par une tuméfaction de certaines gaines et irrégularité de leur calibre;

Nerf sciatique (H. E. S.). — Multiplication des noyaux de la gaine de Schwann.

Weigert-Pal : les gaines de myéline sont très altérées, les unes tuméfiées, les autres filiformes, certaines sont nettement sectionnées. Dans certaines zones, les gaines sont réduites à un tube mince, fragmenté, ne contenant plus de myéline.

Nombreux cylindraxes altérés, de calibre irrégulier et sectionné.

En résumé :

Viscères : dégénérescence graisseuse au niveau du foie. Pas de lésions des surrénales et du myocarde. Lésion des glomérules et des tubes contournés dans le rein.

Système nerveux central : un peu d'œdème au niveau du bulbe et de la moelle lombaire.

Système nerveux périphérique (X droit et gauche, récurrent gauche, phrénique, sciatique) : lésions considérables por-

tant sur les gaines de myéline, qui sont tronçonnées et ont, par endroits, même complètement disparu ainsi que les cylindraxes. Au niveau du médian, on note seulement une myéline vacuolisée.

Observation VI (Inédite).

Lap... (Jean), 5 ans.

Entré dans le service de M. le Professeur agrégé Fontan, salle d'isolement de la diphtérie, le 20 juillet 1944, pour polynévrite diphtérique. Il n'avait jamais reçu d'anatoxine antidiphtérique.

L'histoire de la maladie, assez complexe, aurait été la suivante, au dire de la mère :

3 mai 1944 : accès de dyspnée aiguë, pour lequel le diagnostic de laryngite striduleuse aurait été porté. Traitement local banal; amélioration, mais persistance d'une toux rebelle.

31 mai : apparition d'une angine à fausses membranes, grave, puisque le médecin diagnostiqua : angine gangréneuse à fausses membranes, pseudo-diphtérique, ajouta-t-il, car l'ensemencement aurait été négatif.

1er juin : néanmoins, l'enfant reçoit deux ampoules de sérum antidiphtérique, puis une quotidienne les trois jours suivants.

L'amélioration semble avoir été assez rapide, puisque, le 9 juin (10e jour), l'enfant quitte l'hôpital d'Agen, où il avait été soigné.

11 juin (12e jour) : il y aurait eu une rechute d'angine, traitée par cataplasmes, gargarismes, badigeonnage. Celle-ci, particulièrement persistante, dura une quinzaine de jours. Durant ce temps-là, la mère remarquait la voix nasonnée, puis le rejet des liquides par le nez.

1er juillet (32e jour) : au premier lever, on s'aperçoit de troubles de la marche.

6 juillet (37e jour) : les troubles de la marche s'accentuent. L'enfant se plaint d'y voir mal. Le médecin consulté pense à la possibilité d'une tumeur cérébrale et adresse l'enfant à un ophtalmologiste pour examen du fond de l'œil. Celui-ci est négatif, et le diagnostic de polynévrite diphtérique est porté par ce spécialiste.

8 juillet (39e jour) : strychnine et salicylate de méthyle.

11 juillet (42e jour) : les troubles moteurs ont progressé et toute marche est impossible.

20 juillet (51e jour) : l'enfant est enfin amené à la consultation du professeur Fontan, à l'Hôpital des Enfants. Enfant pâle et polypnéique, au facies angoissé. Paralysie du voile avec rejet des liquides par le nez. A chaque inspiration, bruit de gargouillement dans la gorge de l'enfant. A l'auscultation, rien à signaler, pas de foyers. Pouls rapide, 130. Température, 38°4. Tension artérielle : Mx, 10; Mn, 6; Io, 1. Disparition de la sensibilité du voile et de tout réflexe. Parésie du moteur oculaire externe. Aux membres inférieurs, marche impossible. L'enfant couché sur le lit, la motilité active est possible, mais difficile. Le signe de Barré existe. Réflexes rotuliens abolis, achilléens très faibles. Pas de troubles sensitifs. Devant ce tableau, le doute n'étant pas permis, le traitement suivant est institué : solucamphre; strychnine, 10 mg. par jour en quatre fois; syncortyl, Bénerva; 1/2 cm³ d'anatoxine mixte diphtérique et tétanique.

22 juillet (53e jour) : l'enfant est toujours extrêmement pâle, dyspnéique et légèrement polypnéique; il avale son diaphragme à chaque inspiration. Il est angoissé. Agitation et carphologie. Strabisme interne gauche très prononcé. Lorsqu'on demande à l'enfant de suivre latéralement des yeux une baguette, ni l'un ni l'autre des deux yeux ne peut dépasser la moitié interne du champ orbitaire. Pas de vomissements. La déglutition, avec de multiples précautions, auxquelles l'enfant est heureux de se prêter, car il a soif, est possible. L'enfant est aphone; ce n'est qu'un filet de voix qui peut être perçu. Cyanose des extrémités. De temps à autre, crise de dyspnée et d'angoisse très pénible. Au niveau du cœur, les bruits sont bien frappés, mais on note des irrégularités. Pouls, 126. Température, 38°1. Le même traitement est continué. La strychnine est portée à 13 mg. Ouabaïne *per os*. 500 g. de sérum glucosé. Dans la nuit, la dyspnée devient de plus en plus pénible.

23 juillet (54e jour) : à 9 heures, mort en asphyxie.

En résumé, angine gangréneuse chez un enfant qui n'avait jamais été vacciné. Traité le 2e jour, mais insuffisamment et

d'une manière défectueuse, puisqu'il semble qu'il aurait reçu 15.000 unités, échelonnées sur quatre jours.

Paralysie précoce du voile qui régressa, puis reparut totale par la suite.

Syndrome malin tardif vers le 45e jour.

Paralysie généralisée, respectant seulement les membres supérieurs, en particulier :

Paralysie des cordes vocales.
Paralysie de toute la gorge et du diaphragme.
Paralysie du M. O. E. gauche.
Graillonnement; dyspnée.
Intermittences cardiaques.

Mort en asphyxie le 54e jour.

Nécropsie le 24 juillet.

Nécropsie sommaire : tube digestif très congestionné, piqueté, hémorragique, ganglions mésentériques.

Le foie est petit, très congestionné.

Reins : petits également, rouges foncés.

Surrénales : normales.

Les organes thoraciques n'ont pu être examinés.

Histologie.

Viscères.

Foie. — Les lésions sont caractérisées par une hyperplasie collagène, entourant les espaces portes et les vaisseaux centro-lobulaires. La sclérose est également intralobulaire, sous forme de fines travées de collagène. Soudan-III : dégénérescence graisseuse des cellules. La surcharge lipidique est particulièrement intense dans les zones intralobulaires.

En résumé, dégénérescence graisseuse du foie avec cirrhose moyenne. Pas de nodule infectieux.

Reins. — Les lésions glomérulaires sont caractérisées par une hyperplasie marquée des noyaux; un peu de turgescence des glomé-

rules avec vaso-dilatation des capillaires. Pas d'exsudation albumineuse ou hémorragique intracapsulaire. Certains glomérules sont atrophiés.

Tubes contournés : dans beaucoup de régions, les cellules sont profondément dégénérées, le cytoplasme étant granuleux et les noyaux ayant disparu, alors que, dans les mêmes zones, les cellules des tubes urinifères sont relativement conservés avec leurs noyaux bien colorés. Pas d'hyperplasie collagène périglomérulaire ni interstitielle.

En résumé, lésions de néphrite épithéliale et glomérulaire.

Surrénale. — L'architecture des glandes est bien conservée. Il n'existe pas de foyers hémorragiques, mais certains vaisseaux sont entourés d'une gaine collagène hyperplasiée. Même épaississement collagène de la gaine des capsules qui enserrent les vaisseaux périphériques.

Nerfs.

Phrénique. — Irrégularité des noyaux des gaines, dont le nombre ne paraît pas augmenté sensiblement.

Weigert-Pal : certaines gaines de myéline sont de calibre irrégulier et la myéline est vacuolisée, parfois granuleuse. Dans certaines régions, les gaines sont à peu près vides.

Pneumogastrique (H. E. S.). — Multiplication des noyaux des gaines de Schwann, qui sont irréguliers dans leur forme et leur volume. Pas d'altération vasculaire appréciable.

Weigert-Pal : lésions de névrite périaxile importantes, caractérisées par des inégalités de volume des gaines, les unes tuméfiées, les autres amincies et par une transformation, soit vacuolaire, soit granuleuse, de la myéline.

Dans certaines zones, les gaines de myéline ont totalement disparu. certains éléments nerveux sont segmentés en de nombreux tronçons, segmentation entraînant la rupture des cylindraxes.

Sciatique poplité externe. — Multiplication importante des noyaux des gaines de Schwann. Irrégularité complète du volume et de la forme de ces noyaux, les uns globuleux, les autres fusiformes, beaucoup irréguliers et en pycnose.

Weigert-Pal : lésions de névrite périaxile considérables. Les gaines, de calibre très irrégulier, ayant une extrémité tuméfiée et l'autre effilée, mais une myéline soit laquée, soit granuleuse. Certaines gaines filiformes sont incolores, presque toutes sont tronçonnées en de nombreux fragments.

En résumé :

Foie : dégénérescence graisseuse et cirrhose moyenne.
Reins : néphrite épithéliale et glomérulaire.
Nerfs : lésions considérables.

Observation VII (Inédite).

Mar... (Auguste), 44 ans, cultivateur, alors requis par l'Organisation Todt. Rien de notable dans ses antécédents. Pas de vaccination antidiphtérique. Entre dans le service pour angine à fausses membranes le 16 août 1943.

Début le 8 août 1943 par un violent mal de gorge. Vu dans une infirmerie de campagne allemande, on lui prescrit des gargarismes.

16 août : son état ne s'étant pas amélioré, il se présente à la consultation d'un médecin, qui l'adresse immédiatement dans le Service de clinique des maladies infectieuses. A ce moment, on est en présence d'un malade très fatigué, intoxiqué, dont la température est à 38°2 pour un pouls à 82. L'examen de la gorge montre la présence de fausses membranes très extensives, épaisses et putrilagineuses, recouvrant les deux amygdales et se prolongeant en arrière vers le pharynx. L'haleine est fétide et la palpation montre une très importante adénopathie cervicale bilatérale, sans que l'on puisse cependant parler de cou proconsulaire. Par ailleurs, l'examen clinique n'indique pas grand chose. Les bruits du cœur sont normaux. La tension artérielle est de : Mx, 12; Mn, 7; Io, 3. Légère submatité de la base pulmonaire à droite, séquelle vraisemblable d'une pleurésie.

Un ensemencement de la gorge, pratiqué dès l'entrée, ne montre, après 24 heures, que des staphylocoques et des streptocoques. Après 48 heures : très rares diphtériques moyens. Un frottis sur lame montre de nombreux polynucléaires, des staphylocoques,

des bacilles diphtérimorphes longs et moyens, quelques fusiformes et spirilles. Urines, 1 g. 90 d'albumine et présence d'urobiline. Formule sanguine : hématies, 3.875.000; leucocytes, 7.740, dont : polyneutro, 62 p. 100; éosino, 2 p. 100; mono, 38 p. 100. Pas de lympho. Le malade reçoit le 16 août 40.000 unités sous-cutanées et 20 cm³ de sérum antigangréneux.

Les jours suivants, la maladie a peu évolué. Malade toujours profondément intoxiqué, les fausses membranes ne se détachent pas, l'adénopathie est toujours importante, l'haleine fétide; aussi pratique-t-on de nouveau : 40.000 unités le 17 août; 80.000 unités le 18 août; 40.000 unités le 19 août; 40.000 le 20 août, soit 240.000 unités au total. Une amélioration locale et générale est alors notée. La température est à 37°, le pouls à 72.

27 août (21e jour) : le malade est toujours fatigué; il maigrit. L'ensemencement montre encore des diphtériques moyens et des staphylocoques.

29 et 30 août : à l'occasion de légers accidents sériques, la température monte passagèrement à 38°.

2 septembre (25e jour) : état général stationnaire; la lassitude persiste. Néanmoins, la tension artérielle est à : Mx, 12; Mn, 7; Io, 3; urée sanguine, 0 g. 38; pas d'albumine dans les urines.

9 septembre (32e jour) : les bacilles diphtériques persistent dans la gorge.

14 septembre (37e jour) : début de paralysie du voile, nasonnement.

15 septembre : un traitement est institué avec une ampoule de Bénerva et 4 mg. de strychnine par jour.

Dans les jours suivants, le malade est hypothermique, oscillant aux environs de 36°, entre 35°6 et 36°4.

22 septembre (45e jour) : le malade continue à maigrir et est très fatigué. Anesthésie du voile. Reflux par le nez des liquides. L'ensemencement montre la persistance du bacille diphtérique moyen. Larynx : cordes vocales légèrement rosées, de motilité normale, s'affrontant bien. Sensibilité conservée aux membres inférieurs, motilité active diminuée. Réflexes rotuliens presque abolis. Réflexes achilléens normaux. Ebauche de Babinski. Tension arté-

rielle : Mx, 15; Mn, 7; Io, 4. Submatité du poumon droit, plus marquée à la base où l'on entend quelques sous-crépitants.

4 octobre (57e jour) : le malade a doublé le cap du 52e jour, mais les signes cliniques persistent et s'accentuent. A ce jour, on ne note plus de reflux par le nez, mais anesthésie pharyngée complète, gênant considérablement l'alimentation qui provoque des quintes de toux pénibles. Voix très sourde, bitonale. Haleine fétide. A l'examen du larynx, le laryngologiste note : cordes vocales rouges, arrondies et détendues. La corde vocale gauche se mobilise très peu et les extrémités postérieures des cordes vocales ne s'affrontent pas. La corde vocale droite paraît un peu parésiée. Donc : paralysie presque complète du thyro-arythénoïdien gauche, paralysie partielle du thyro-arythénoïdien droit et paralysie de l'ary-arythénoïdien. Par ailleurs, amyotrophie considérable des muscles des membres inférieurs; il ne peut être question que le malade se tienne debout.

Système nerveux : réflexes achilléens abolis des deux côtés; réflexes rotuliens abolis à droite, presque abolis à gauche. Ebauche de Babinski à gauche, crémastérien et médio-pubien abolis, cutanés abdominaux conservés. Sensibilité conservée, mais parésie des muscles de la nuque; troubles de l'accommodation. Sibilances à droite. Bruits du cœur bien frappés. Pouls à 84. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 7; Io, 4.

5 octobre (58e jour) : le malade est effondré au fond de son lit. Toux et expectoration. Déglutition impossible; on doit essayer un Murphy et une sonde œsophagienne. La tension artérielle se pince et l'index oscillométrique diminue : Mx, 13; Mn, 7; Io, 1. Pouls à 72. Ce jour-là : urée sanguine, 0 g. 26. Pas d'albumine dans les urines.

9 octobre (62e jour) : à 16 heures, température à 38°, pouls à 85; à 17 heures, le malade est pris d'une crise de dyspnée intense. Cyanose. Le pouls cependant reste bien frappé. Mort. à 17 h. 30, sans que rien n'ait pu faire diminuer cette dyspnée.

Nécropsie. — Cœur : aspect normal.
Poumons : droit adhérent.
Tous les organes abdominaux sont congestionnés

En résumé, angine sévère avec grosse réaction ganglionnaire, traitée seulement au 8e jour.

Très longue persistance des bacilles dans la gorge.

Asthénie importante tout au long de la maladie.

Paralysie du voile tardive le 37e jour. Paralysie et amyotrophie des membres inférieurs.

Paralysie des cordes vocales.

Paralysie de l'accommodation.

Parésie des muscles de la nuque.

Légère paralysie bronchique.

Mort par syncope au cours d'une crise de dyspnée que rien ne peut enrayer au 62e jour.

Examen histologique.

Système nerveux central.

Zone de Rolando. — Méninges (H.E.S.) : pas d'altération.

Les cellules de l'écorce sont bien conservées. Espaces clairs périvasculaires bien visibles, sans exsudation.

Nissl : les cellules de l'écorce sont riches en corps de Nissl. Pas d'altération appréciable.

Loyez : pas d'anomalie des gaines de myéline.

Bielchowski : corps cellulaires normaux avec cylindraxes et dendrites bien imprégnés.

Bulbe (H.E.S.). — Rien à signaler. Pas de congestion. Espaces clairs périneuronaux bien marqués. Espaces clairs périvasculaires souvent exagérés, mais sans exsudat.

Nissl : les corps cellulaires des noyaux sont très riches en corps de Nissl. Ils ne présentent pas d'altération appréciable.

Loyez : aucune altération des gaines de myéline.

Bielchowski : aucune altération des cellules ni de leur prolongement.

Cervelet (H.E.S.). — Espaces clairs périvasculaires très peu marqués sans exsudat.

Nissl : grandes cellules bien colorées, très riches en corps de Nissl.

Protubérance (H.E.S.). — Formol : espaces clairs périvasculaires exagérés contenant souvent un exsudat albumineux; espaces clairs péricellulaires souvent marqués, mais sans exsudat.

Nissl : la majeure partie des grandes cellules de la protubérance sont peu colorées. Leurs noyaux sont souvent excentriques. Les corps de Nissl sont poussiéreux, peu colorés, parfois absents.

Aspect laqué de quelques cellules. Ces lésions sont disséminées dans toute l'étendue de la protubérance.

Loyez : pas d'altération appréciable des gaines de myéline.

Bielchowski : corps cellulaires bien imprégnés. Les cylindraxes, parfois grêles dans la plupart des cellules, sont bien imprégnés et d'apparence normale.

Diencéphale (H.E.S.). — Formol : les espaces périvasculaires sont larges et contiennent des débris cellulaires et un exsudat albumineux.

Nissl : la plupart des cellules ont des corps de Nissl rares, poussiéreux, peu colorés.

Cet aspect se rencontre notamment dans les grosses cellules à pigments; très peu de cellules laquées.

Bielchowski : pas d'altération appréciable ni des cellules ni des prolongements.

Loyez : pas d'altération des gaines de myéline.

Nerfs périphériques.

Pneumogastrique (H.E.S.). — Vaso-dilatation des capillaires. Faisceaux de collagène épais autour des vaisseaux.

Loyez : de nombreuses gaines de myéline sont granuleuses, mal colorées. Hyperplasie des cellules de la gaine de Schwann. Quelques gaines sont tuméfiées, gonflées et à myéline quasiment disparue.

Bielchowski : les lésions des cylindraxes sont peu marquées. On note çà et là quelques aspects moniliformes. De rares cylindres sont

tronçonnés dans une gaine de myéline tuméfiée rappelant les cages de digestion de Cajal.

Phrénique (H.E.S.). — Altérations vasculaires caractérisées par un gonflement des endothéliums avec vaso-dilatation.

Loyez : gaines de myéline en général bien conservées. Certaines sont grumeleuses et légèrement tuméfiées.

Bielchowski : pas d'altération appréciable des cylindraxes.

Médian (H.E.S.). — Pas de vaso-dilatation marquée. Pas d'hyperplasie des cellules de la gaine de Schwann.

Loyez : sur une coupe horizontale, de nombreuses gaines de myéline sont raréfiées; sur une coupe verticale, la myéline est généralement grumeleuse, parfois absente. Les gaines sont rarement ballonnisées.

Bielchowski : de nombreux cylindraxes sont tuméfiés, sectionnés; à ce niveau, les gaines de myéline sont elles-mêmes tuméfiées.

Sciatique (H.E.S.). — Vaso-dilatation appréciable sans lésion des endothéliums.

Loyez : sur une coupe transversale, beaucoup de faisceaux nerveux présentent la raréfaction des tubes de myéline; sur une coupe verticale, les gaines de myéline sont la plupart du temps irrégulières, tuméfiées.

Bielchowsky : cylindraxes souvent irréguliers, tuméfiés, sectionnés en tronçons de différentes longueurs. Dans certaines zones, images de cages de digestion.

Viscères.

Foie. — Le parenchyme hépatique montre par place des angiomes, dont les hématies reconnaissables sont cependant en voie de désintégration déjà marquée.

Il existe autour de ces foyers hémorragiques une coque collagène assez bien délimitée.

Vaso-dilatation généralisée des capillaires avec disjonction des travées hépatiques. Les cellules épithéliales sont souvent vacuolisées.

Soudan-III : montre une surcharge graisseuse très discrète. Léger degré de sclérose autour des espaces portes, mais ne pénétrant pas dans les lobules.

Rate. — Gros anneaux scléreux autour des vaisseaux, d'où partent d'épaisses travées collagènes dissociant le parenchyme. Les artérioles des corpuscules de Malpighi sont toutes entourées d'un anneau de collagène dense.

Vaso-dilatation importante des sinus et des cordons de Billroth, donnant parfois l'image d'une petite nappe sanguine.

Reins. — Epaississement collagène de la capsule rénale avec sclérose interstitielle entourant la capsule de Bowmann, épaississant les parois vasculaires sans image d'endartérite.

Les glomérules sont souvent turgescents, collés contre la capsule. Dilatation intense des capillaires. Dégénérescence vacuolaire de nombreuses cellules.

Les tubes contournés sont, les uns très altérés avec disparition des noyaux cellulaires, les autres mieux conservés avec noyaux bien colorés.

Surrénales. — Vaso-dilatation intense des capillaires. Altérations marquées et uniformes de la corticale. Quasi-disparition de la médullaire (altération cadavérique). Pas d'hémorragie.

Cœur. — Dislocation considérable des fibres du myocarde, dont la striation est souvent peu visible. Inégalité marquée des noyaux, les uns volumineux, les autres atrophiés. En certains endroits, notamment au point de départ vasculaire, se voient des faisceaux de fibres collagènes dissociant les fibres cardiaques.

Vaso-dilatation importante des vaisseaux.

Pas d'altération appréciable du péricarde en dehors de la vaso-dilatation.

Hématéine au fer : diminution très marquée de la striation des fibres musculaires, striation qui a complètement disparu dans certaines zones.

Poumon gauche. — Le parenchyme est remplacé par des nappes d'œdème parsemées de débris cellulaires, de fragments de bronche.

En d'autres endroits, s'observe un infarctus ayant détruit le parenchyme. Ailleurs, on reconnaît une alvéole bourrée de cellules lymphomonocytiques.

On note des bandes de sclérose parsemées d'anthracose. Au milieu de tissu collagène parsemé de cellules lymphomonocytiques, se voient de grosses cellules géantes du type Langhans.

Poumon droit. — Tuberculose nodulaire caractérisée par des cellules géantes au milieu de nappes de cellules lymphomonocytaires épithélioïdes et de travées de collagène.

En résumé :

Système nerveux central : un peu d'œdème et quelques lésion cellulaires au niveau de la protubérance et du diencéphale.

Rien à signaler par ailleurs.

Système nerveux périphérique (X) : vaso-dilatation. Grosses lésions des gaines de myéline, parfois disparues. Quelques cylindraxes sont tronçonnés.

Phrénique : vaso-dilatation. Légères lésions myéliniques.

Médian et sciatique : tuméfaction des gaines de myéline et section de nombreux cylindraxes.

Viscères :

Surrénales : pas d'hémorragies.

Cœur : dislocation du myocarde avec diminution de la striation des fibres.

Poumons : traces d'infarctus. OEdème.

Observation VIII (Inédite).

De... (Marguerite), 42 ans, cultivatrice.

Entre dans le Service de clinique des maladies infectieuses, le 22 février 1943, pour paralysies diphtériques, avec aphonie et rejet des liquides par le nez.

C'est le 27 décembre 1942 que la malade a commencé à souffrir

très violemment de la gorge, douleur gênant la déglutition, mais non la respiration. Elle ne se sentait pas fébrile, mais insiste sur les courbatures et la très grande fatigue dont elle était victime. A plusieurs reprises, après des gargarismes, elle dit avoir rejeté des fausses membranes. La malade ne fait pas appeler de médecin; elle se contente, pour tout traitement, de gargarismes; reste quatre jours alitée et une vingtaine de jours à son domicile. Il ne semble pas qu'elle ait présenté, à cette époque, de phénomènes paralytiques; en particulier pas de troubles de la voix ou de rejet des liquides par le nez, Cependant, elle a noté une diminution de forces considérable et globale du bras droit.

Au vingtième jour environ, la malade reprend son travail, quoique persiste une très grande lassitude.

Au trentième jour, elle commence à nasonner, à s'engouer en mangeant et à rejeter les liquides par le nez. De plus, elle est absolument épuisée et doit arrêter son travail.

Du trentième au quarante-sixième jour, malgré le repos, les troubles ne font qu'augmenter d'intensité et apparaissent en particulier l'abolition de la sensibilité superficielle, tactile, thermique et douloureuse presque généralisée sur les quatre membres et la paroi abdominale antérieure (au point qu'elle présente aux jambes des traces de brûlures, dues à une bouillotte, contractées sans la moindre douleur). En même temps, diminution de la sensibilité profonde et perte de la notion de position des membres et du sens stéréognosique. Prise de peur, la malade se décide à consulter un médecin, qui lui aurait ordonné un traitement banal.

Durant la semaine suivante, aucune amélioration n'est notée.

19 et 20 février (54e et 55e jours) : elle présente plusieurs crises de dyspnée intense. De plus, sa voix devient très sourde, puis rapidement complètement éteinte. Enfin, elle ne peut plus du tout s'alimenter, toute la nourriture refluant par le nez.

22 février (57e jour) : elle fait revenir son médecin, qui, devant l'aggravation constante de son état, l'envoie dans le Service du Professeur Damade.

23 février (58e jour) : A son entrée, on est en présence d'une malade de 42 ans, au facies fatigué, pâle et intoxiqué. Elle est pres-

que complètement aphone. Déglutition absolument impossible. Il se dégage du lit une odeur forte, acétonémique. La gorge présente un voile inerte, avec abolition complète du réflexe nauséeux. Langue saburrale. Haleine forte.

Système nerveux : aux yeux, rien à signaler; aux membres, sensibilités normales. Motilité active et passive conservées. On note seulement une diminution très marquée de la force musculaire au niveau des fléchisseurs de la jambe sur la cuisse, ainsi qu'une certaine atrophie des jumeaux. Réflexes tendineux : rotuliens et achilléens abolis, très diminués aux membres supérieurs.

Système cardio-vasculaire : bruits assez bien frappés, mais on note de nombreuses extra-systoles. Pouls à 100. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 8; Io, 2,5. Réflexe oculo-cardiaque : passe de 80 à 50.

Appareil pulmonaire : légère dyspnée permanente, s'exagérant en des crises d'étouffement. Toux incessante; celle-ci gêne beaucoup l'auscultation, ainsi que le graillonnement, dû au passage des mucosités, qui stagnent au niveau de l'orifice supérieur du pharynx. Gros foie. La malade urine peu. Par ailleurs, rien à signaler.

Laboratoire : urines : densité, 1.032; albumine, 1 g. 65; forte présence d'acétone et présence d'urobiline; urée sanguine, 0 g. 48; numération et formule : 80 p. 100 d'hémoglobine; 4.650.000 hématies par millimètre cube. 12.400 leucocytes, dont : polynucléaires neutrophiles, 78 p. 100; mononucléaires, 14 p. 100; lympho, 8 p. 100.

Le 57e jour, 60.000 unités de sérum antidiphtérique. 1/2 mg. d'atropine à trois reprises dans la journée; XX gouttes d'actibaïne; Murphy, 1 litre.

24 février (59e jour) : aucune amélioration. La gêne à la déglutition est considérable. La moindre gorgée fait fausse route et provoque une toux incessante. La salivation même est une grosse gêne pour la malade. Le brassage des mucosités par l'air inspiratoire et expiratoire s'entend toujours à distance et empêche toute auscultation correcte. Par moments, crises de dyspnée intenses, pendant lesquelles on s'attend à un exitus imminent. Bruits du cœur assez bien frappés, quoique arythmiques. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 7,5; Io, 4,5. Pour permettre une alimentation suffisante, on

introduit une sonde nasale, qui est mise avec facilité sans besoin d'aucun anesthésique, mais elle est mal supportée par la malade qui fait des efforts de toux continuels et qui est prise de vomissements, et elle doit être enlevée. Pas de fièvre (37°) et pouls à 100. Même traitement.

25 février (60e jour) : l'état de la malade a encore empiré. La dyspnée est de plus en plus vive. Le pouls monte à 120, et la température à 37°8. Au Murphy, on ajoute du sérum bicarbonaté pour lutter contre l'acidose. A l'actibaïne, on ajoute de l'ouabaïne intramusculaire. Dans la soirée, la gêne respiratoire est extrême. Angoisse. L'oxygénothérapie n'apporte pas d'amélioration. elle est même mal supportée. La malade meurt vers 17 heures en syncope.

Nécropsie :

Poumons : rosés. Pas de traces d'infarctus, ni de bronchopneumonie de déglutition.

Cœur : de volume normal, non dilaté.

Cavité abdominale : tube digestif très congestionné.

Foie : débordant les fausses côtes, rouge, gorgé de sang.

Reins : très rouges.

Rate : normale.

En résumé, angine commune non traitée.

Pas de paralysie précoce en dehors d'une diminution des forces d'un membre supérieur.

Début de paralysie vers le 30e jour.

Du 30e au 45e jour, apparition de troubles de la sensibilité, très importants aux membres inférieurs et à l'abdomen.

Asthénie considérable.

Après le 50e jour, diminution de ces troubles.

Pas de paralysie des membres, mais paralysie du voile et des cordes vocales.

Extrasystoles. Tension artérielle basse.

Dyspnée. Graillonnement.

Vomissements.

Accentuation de la gêne respiratoire et mort en syncope.

Histologie.

Système nerveux central.

Cerveau (zone de Rolando). — Formol (H.E.S.) : légère vaso-dilatation sans espace clair périvasculaire exagéré.

Pas d'espaces clairs périneuronaux.

Nissl : alcool. Les grandes cellules neuronales sont riches en corps de Nissl. Les noyaux ne sont pas excentriques, les prolongements sont bien visibles.

Bielchowski : aucune altération cellulaire appréciable, ni des cellules, ni des prolongements.

Loyez : aucune altération des gaines de myéline.

Diencéphale. — Formol (H.E.S.) : espace clair périvasculaire assez marqué avec parfois un peu d'exsudation albumineuse. Pas d'espaces clairs périneuronaux exagérés.

Nissl : beaucoup de grandes cellules ont une chromatolyse assez accentuée, sans cependant aller jusqu'au laquage. Certains noyaux sont pâles et excentriques, d'autres ont perdu leur nucléole.

Bielchowski : pas de lésion appréciable des corps cellulaires, ni de leur prolongement. Pas d'altération de la myéline.

Bulbe. — Formol (H.E.S.) : coupes horizontales à hauteur des olives : légère vaso-dilatation. Pas d'espaces clairs autour des vaisseaux ni autour des grandes cellules.

Nissl : les grandes cellules des noyaux sous-ventriculaires sont riches en corps de Nissl, et ne présentent pas de lésion appréciable. Mêmes remarques pour les cellules des autres régions de la coupe.

Etage inférieur : mêmes remarques (H.E.S. et Nissl).

Coupes verticales. — Formol (H.E.S.) : légère vaso-dilatation avec espaces clairs périvasculaires, contenant parfois quelques éléments cellulaires.

Nissl : les grandes cellules des diverses régions du bulbe sont intactes. Richesse en corps de Nissl normale. Les corps de Nissl sont abondants, bien colorés. Pas d'altération des prolongements.

Protubérance. — Formol (H.E.S.) : vaso-dilatation marquée. Quelques espaces clairs périvasculaires avec exsudation albumineuse.

Nissl : chromatolyse assez accentuée des grandes cellules des diverses régions. Les corps de Nissl sont rares, parfois même poussiéreux. Laquage du cytoplasme exceptionnel.

Bielchowski : pas d'altération décelable, ni des cellules, ni des prolongements.

Cervelet. — En dehors d'une légère vaso-dilatation, aucune lésion appréciable.

Moelle cervicale. — Formol (H.E.S.) : pas d'altération des méninges. Pas d'espaces clairs périvasculaires ni neuronaux marqués.

Nissl : les grandes cellules des cornes antérieures sont riches en corps de Nissl, volumineux et bien conservés. Aucune lésion appréciable dans le reste de la moelle.

Bielchowski : aucune anomalie, ni des cellules, ni des corps cellulaires, ni des prolongements.

Loyez : pas d'altération des gaines de myéline.

Moelle dorsale. — Formol (H.E.S.) : espace clair périvasculaire modéré, sans exsudation. Quelques espaces clairs périneuronaux.

Nissl : grandes cellules neuronales riches en corps de Nissl.

Aucune région ne présente de chromatolyse.

Bielchowski : aucune anomalie.

Loyez : pas d'altération de la myéline.

Système nerveux périphérique.

Nerf pneumogastrique (H.E.S.). — Hyperplasie et irrégularité de volume et de forme des noyaux des gaines de Schwann. Pas d'altération vasculaire appréciable.

Weigert-Pal : dans certaines zones, les gaines de myéline sont relativement bien conservées, bien que tuméfiées, inégales, avec myéline soit vacuolisée, soit même granuleuse. Mais, dans d'autres régions les altérations sont plus profondes, la myéline a totalement disparu. Le contour des gaines est difficilement visible; elles sont sectionnées en de nombreux fragments.

Bielchowski : dans certaines régions, les cylindraxes sont relativement bien conservés, bien que de calibre inégal, tantôt épaissi, tantôt réduit. Dans d'autres zones, on observe, au milieu d'une gaine de myéline tuméfiée, un tronçon de cylindraxe, c'est l'image des cages de digestion de Cajal.

Nerf médian (H.E.S.). — Hyperplasie des noyaux des gaines de Schwann. Pas d'altération appréciable des gaines des vaisseaux.

Weigert-Pal : dans certaines zones, les lésions des gaines de myéline sont inappréciables; dans d'autres, à côté de myéline normale, se voient des gaines, où la myéline est un peu granuleuse; rarement la gaine est filiforme.

Bielchowski : la plupart des cylindraxes sont bien colorés, sans lésion marquée. On trouve dans certaines zones de rares cylindraxes de calibre irrégulier.

Nerf crural (H.E.S.). — Pas d'hyperplasie appréciable des noyaux de la gaine de Schwann. Vaso-dilatation des vaisseaux sans lésion appréciable de l'endartère.

Weigert-Pal : à côté des gaines de myéline normales s'observent des gaines tuméfiées, à contenu granuleux; assez rarement se rencontrent des gaines dont le contenu a plus ou moins disparu.

Bielchowski : très rares altérations des cylindraxes, dont certains sont cependant de calibre irrégulier, sans qu'on puisse observer de sectionnement net.

Viscères.

Cœur gauche (H.E.S.). — Volumineux infarctus récent ayant détruit tout le parenchyme de la région.

Le myocarde, en dehors de l'infarctus, présente des fibres altérées, à noyaux irréguliers dans leur volume et dans leur forme.

A l'H. au f., la striation a disparu dans certaines zones mais est conservée en d'autres.

Le trichrome Masson ne décèle pas d'hyperplasie collagène appréciable.

Reins. — Vaso-dilatation très marquée donnant par place un aspect presque angiomateux. Les glomérules présentent des cellules

en dégénérescence vacuolaire; ils sont contractés, et il existe un exsudat albumineux entre le peloton vasculaire et la capsule de Bowmann. Les tubes contournés ont leurs cellules plus ou moins altérées, gonflées, granuleuses, mais leurs noyaux sont généralement conservés. Pas de lésion des parois artérielles.

Le trichrome Masson n'indique pas une hyperplasie collagène appréciable.

Foie. — Vaso-dilatation considérable amenant un écartement des travées de Remak et quelquefois même leur disjonction. Les cellules ont un noyau souvent atrophié, pâle, et un cytoplasme plus ou moins dégénéré.

Pas de sclérose.

Rate. — L'architecture de la rate est encore reconnaissable. Les corpuscules de Malpighi sont bien visibles, mais on note une hyperplasie collagène importante autour des capillaires et des vaisseaux. Les cordons de Billroth et les sinus sont fortement congestionnés. En certains endroits, il existe même de petites nappes hémorragiques récentes, car les hématies ne sont pas altérées.

Surrénales. — Altérations cadavériques importantes. On n'observe ni hémorragie, ni hyperplasie collagène périvasculaire.

En résumé :

Viscères :

Reins : lésions de glomérulite et de néphrite épithéliale;
Surrénales : pas d'hémorragies;
Cœur : volumineux infarctus récent;
Système nerveux : au niveau de la zone de Rolando, du diencéphale, de la protubérance et du bulbe, vaso-dilatation marquée;
Moelle : rien à signaler;
Pneumogastrique : grosses lésions au niveau des gaines de myéline et des cylindraxes;
Médian et crural : lésions minimes de ces mêmes formations.

Observation IX (Inédite).

Mir... (Jeanne), 43 ans.

Entre à l'hôpital dans le Service de clinique des maladies infectieuses le 24 novembre 1943 pour polynévrite diphtérique. Pas de vaccination antérieure. La malade ne peut fournir que des renseignements très sommaires et l'histoire de la maladie peut être reconstituée ainsi : elle a eu, deux mois auparavant, une angine diphtérique diagnostiquée par son médecin traitant, soignée chez elle. Elle a reçu 10.000 unités de sérum antidiphtérique et semble avoir totalement guéri. C'est plus d'un mois après qu'ont commencé à apparaître quelques paralysies.

C'est à la date du 29 novembre que nous trouvons consigné dans l'observation l'examen de la malade. Malade assez pâle, au facies inquiet, avec de temps à autre des crises d'angoisse accompagnées de pleurs. Agitation continuelle des bras et carphologie. Très attentive à ce qui se passe autour d'elle. Elle est presque aphone et on ne comprend que difficilement le faible chuchotement qu'elle émet. Apyrétique (36°2), son pouls est à 100.

Ssystème nerveux. — Tête, face : paralysie faciale droite de type périphérique. Réflexes naso-palpébral et de succion normaux. Yeux : troubles de l'accommodation cristallinienne; voit trouble lorsqu'elle approche le texte de trop près; pas d'anesthésie cornéenne.

Langue déviée à gauche dans l'extension, un peu étalée dans la bouche. Luette non déviée, mais inerte. Réflexes nauséeux conservés.

Larynx : paralysie bilatérale des cordes vocales. La malade ne parle qu'avec sa cavité buccale, le pincement du nez n'améliorant pas la phonation. Déglutit très lentement les liquides qui apparaissent aux commissures des lèvres. De temps à autre, petites crises de dyspnée.

Paralysie des muscles de la nuque qui est ballante, du sterno-cléido-mastoïdien et du trapèze.

Membres supérieurs : hypotonie. Diminution de la force segmen-

taire, surtout des mains. Motilité coordonnée : dysmétrie avec hypermétrie. Adiadococinésie. Réflexes conservés, fourmillements, sensation de poids au niveau des mains. Paralysie des muscles du tronc, la malade ne peut s'asseoir seule sur son lit. Abolition des cutanés abdominaux.

Membres inférieurs : hypotonie, paraplégie; abolition des rotuliens, et achilléens; cutanéo-plantaire indifférent; fourmillements, froid aux extrémités. Bruits du cœur normaux. Rien à signaler par ailleurs. Depuis son arrivée, la malade a reçu chaque jour : 1 cm³ de Bévitine, 4 cm³ de solucamphre, et 1, puis 2, puis 3, puis 4 mg. de strychnine.

30 novembre 1943 (66e jour environ) : présente toujours du reflux par le nez et s'engoue. Température, 36°. Pouls, 90. Devant la difficulté éprouvée à alimenter la malade, on décide de placer une sonde œsophagienne pour éviter les accidents de déglutition. Traitement identique, plus sérum physiologique sous-cutané.

2 décembre (68e jour environ) : la malade est à l'agonie. Cyanosée, elle présente des accès de suffocation très fréquents. Plusieurs tentatives sont faites pour placer la sonde œsophagienne; à chaque essai, celle-ci passe par la trachée sans provoquer le moindre réflexe. Pouls très accéléré, arythmique. Température, 36°6. A 10 h. 30, dans une crise de suffocation plus violente, syncope mortelle, à une date que nous pouvons placer approximativement aux environs du 60e ou 70e jour.

En résumé : angine commune, insuffisamment traitée par le sérum et qui semble guérir d'une manière satisfaisante.

Vers le 35e jour, début des paralysies.

Par la suite, on nota :

Paralysie des membres inférieurs, des muscles des gouttières vertébrales et de la nuque;
Paralysie faciale droite;
Paralysie du voile tardive;
Paralysie de la moitié droite de la langue;
Paralysie des cordes vocales.

Crises de dyspnée, pas de paralysie bronchique;
A la période terminale, arythmie cardiaque et mort en syncope dans une crise de suffocation plus violente.

Autopsie :

Poumons : rosés, crépitants;
Cœur : congestionné, en systole, dur;
Dans toute la cavité abdominale, les organes et le tractus digestif sont rouges et congestionnés;
Foie légèrement hypertrophié;
Reins : de taille normale.

Histologie.

Pneumogastrique droit. — Hyperplasie considérable des noyaux des gaines de Schwann. Ces noyaux sont très inégaux de forme et de volume; les uns globuleux, les autres fusiformes; beaucoup en pycnose. Pas d'altération appréciable des vaisseaux.

Weigert-Pal : dans certaines parties du nerf, les gaines de myéline sont bien reconnaissables et profondément altérées. La myéline est soit granuleuse, soit parsemée de vacuoles. Dans la majeure partie du nerf, les gaines sont méconnaissables; on voit de place en place les fragments de myéline, bien colorée, mais l'ensemble de la région est très pâle.

Pneumogastrique gauche (H. E. S.). — Hyperplasie des noyaux des gaines de Schwann, moins marquée qu'à droite. Pas d'altération vasculaire appréciable.

Weigert-Pal : altérations analogues à celles du pneumogastrique droit, mais moins étendues. Certaines régions du nerf présentent des gaines méconnaissables, dans lesquelles la myéline est réduite à quelques débris. Dans d'autres régions, les gaines sont bien reconnaissables, mais la myéline est vacuolaire, souvent granuleuse; les gaines sont tuméfiées, soit amincies. On n'observe pas de segmentation des fibres nerveuses.

Récurrent droit (H. E. S.). — Hyperplasie des noyaux des gaines de Schwann avec, en certaines zones, des noyaux très irréguliers, les uns en pycnose, les autres hypertrophiés prenant mal le colorant. Pas d'altération vacuolaire appréciable. Les altérations des fibres nerveuses sont analogues à celles du pneumogastrique droit, c'est-à-dire que les gaines sont à peu près vidées de leur myéline, qui est réduite à des débris punctiformes. On n'observe pas de segmentation des gaines. La décoloration du nerf est telle qu'à un faible grossissement il donne l'impression du nerf amyélinique.

Récurrent gauche. — Faible hyperplasie des noyaux de la gaine de Schwann. Par place, on observe des groupements de petites cellules rondes lymphocytoïdes. Même type de lésions que le récurrent gauche, mais les débris de myéline sont un peu plus abondants, de sorte qu'à un faible grossissement la décoloration globale du nerf est moins prononcée. Par places, il existe des fragments de filets nerveux dont la myéline, bien que vacuolaire, plus dense, est très reconnaissable.

Médian. — Hyperplasie et anomalie de volume et de forme des noyaux de la gaine de Schwann avec, sur certaines fibres, des amas allongés, de petites cellules rondes lymphocytoïdes à noyaux bien colorés. Pas d'altération vasculaire appréciable.

Weigert-Pal : grosses lésions des gaines de myéline qui sont : les unes, tuméfiées, de calibre irrégulier; les autres, plus ou moins rétrécies; la myéline est réduite à de petits débris de volume et de forme variable et donnant un aspect laqué. Dans de rares régions, les gaines contiennent une myéline plus abondante, mais laquée. On n'observe pas de segmentation des filets nerveux.

Tibial antérieur droit (H. E. S.). — Importante hyperplasie des noyaux de la gaine de Schwann qui, en certains endroits, constitue des petits amas allongés de cellules à aspect lymphocytoïde.

Weigert-Pal : lésions tout à fait analogues à celles du médian, cependant peut-être un peu moins marquées. Les gaines contenant une myéline granuleuse ou laquée sont plus nombreuses que dans le médian.

Bulbe (H. E. S.). — Vaso-dilatation des espaces clairs périvasculaires contenant parfois un exsudat albumineux.

Nissl : les grandes cellules des divers noyaux du bulbe sont bien colorées et riches en corps de Nissl.

Protubérance. — Vaso-dilatation moyenne avec espaces clairs périvasculaires, contenant parfois un peu d'exsudat albumineux.

Nissl : pas d'altération appréciable des divers groupements cellulaires de la protubérance; les noyaux sont bien colorés, excentriques, et les corps de Nissl abondants et également bien colorés.

Infundibulum. — Vaso-dilatation peu marquée, sans espace périvasculaire exagéré.

Diencéphale (Nissl). — La majorité des groupements cellulaires ne présentent pas d'anomalie appréciable. Les cellules sont riches en corps de Nissl et leurs prolongements sont bien visibles. A noter cependant que certaines grandes cellules sont sphériques, à noyaux un peu excentriques, à corps de Nissl poussiéreux; les prolongements sont peu apparents.

En résumé :

Système nerveux périphérique (X droit, X gauche, récurrent droit, récurrent gauche, médian, tibial, antérieur droit) : dégénérescence des gaines de myéline, qui sont, par endroits, méconnaissables.

Pas de segmentation des fibres nerveuses.

Système nerveux central (bulbe, protubérance, infundibulum) : vaso-dilatation.

Observation X (Damade et Lavignolle).

Herr... (Henri), 49 ans.

18 février 1942 : ce malade entre dans le Service de clinique des maladies infectieuses, envoyé par le Service du Professeur Mauriac avec le diagnostic de diphtérie. Il s'agit d'un homme de 49 ans, hospitalisé le 15 février pour œdèmes de carence. Il avait maigri de 15 kilos en un an et présentait, depuis quelque temps, des œdèmes

mous, surtout localisés aux membres inférieurs. Une première crise avait cédé au repos; la crise actuelle l'avait amené à l'hôpital.

16 février (lendemain de son entrée dans le Service du Professeur Mauriac) : il présente une angine avec enduit pultacé sur le pilier postérieur de l'amygdale droite. Légère adénopathie. Température à 38°7.

17 février : extension nette des lésions : fausses membranes tapissant l'amygdale droite, qui a un aspect pseudo-phlegmoneux et repousse la luette. Pas de trismus. Injection de 40.000 unités de sérum antidiphtérique. L'ensemencement, pratiqué la veille, révèle des bacilles diphtériques moyens et courts. Dans la soirée, apparaît de la gêne respiratoire avec léger cornage, tirage respiratoire, assourdissement de la voix. La température est à 39°5. Une nouvelle injection de 50.000 unités de sérum est pratiquée.

A son entrée dans le Service, le 18 février, soit 48 heures après le début de l'angine, le malade est dans un état de subasphyxie : la face, très pâle, se cyanose légèrement quand le tirage sus-sternal augmente. La voix est complètement éteinte. Les fausses membranes sont épaisses, non nécrotiques, tapissant la partie droite du pharynx; un examen laryngoscopique montre les cordes vocales supérieures tapissées par un exsudat pseudo-membraneux. Le diagnostic de croup est donc certain. Réaction ganglionnaire cervicale peu importante. Le pouls est à 96, assez bien frappé. Tension artérielle : Mx, 9; Mn, 6; Io, 1. Les bruits du cœur sont sourds; bruit de galop. Submatité et râles fins aux deux bases pulmonaires. Le bord inférieur du foie déborde légèrement les fausses côtes. Il est sensible à la palpation. Urines : 0 g. 10 d'albumine par litre. Aucune anomalie à l'examen du système nerveux; pas de paralysie du voile. On injecte 50.000 unités antitoxiques de sérum. L'hémogramme donne : hématies, 4.800.000; globules blancs, 20.000; hémoglobine, 80 p. 100; poly-neutro, 90 p. 100; monocytes, 4; lymphocytes, 4.

25 février (9e jour) : après injection de 295.000 unités antitoxiques de sérum, l'état local s'est lentement amélioré; la respiration est presque normale; il persiste sur les amygdales un enduit peu épais, non adhérent, se dissociant facilement, ne contenant ni bacilles

diphtériques ou diphtérimorphes, ni spirilles, ni bacilles fusiformes. La pâleur et l'asthénie persistent ainsi que la congestion des bases. Il existe un bruit de galop présystolique à l'auscultation de la pointe. Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 6; Io, 1,5. Les urines sont sans albumine. Un dosage de l'urée sanguine donne 0 g. 12 La température est progressivement revenue à la normale.

13 mars (27e jour) : crise polyurique. Les râles pulmonaires disparaissent; le bruit de galop n'est plus perceptible. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 7; Io, 4. L'asthénie est moindre. La voix est toujours un peu assourdie. Le taux des protides sanguins est profondément modifié, puisque l'on trouve 50 g. d'albumine totale : 12 g. 50 de sérine et 37 g. 50 de globuline, avec un rapport sérine-globuline de 0,33.

14 mars (28e jour) : le malade se plaint d'y voir mal en lisant son journal, de s'engouer facilement, ce qui entraîne le rejet d'un peu de liquide par le nez. L'examen montre que la pupille droite est plus dilatée que la gauche. Les réflexes pupillaires sont faibles à l'accommodation, normaux à la lumière. Il existe une parésie du voile avec déviation de la luette vers la droite. La voix reste sourde, bitonale. L'examen du larynx montre une parésie de la corde vocale gauche. On commence les injections de strychnine (3 mg. par jour).

18 mars (32e jour) : à son lever, le sujet devient subitement syncopal. La crise cesse rapidement, mais se renouvellera le lendemain, lors d'une prise de sang. Aucune anomalie cardio-vasculaire. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 7; Io, 5. Le réflexe oculo-cardiaque passe de 80 avant compression à 64 après. Larynx : parésie de la corde vocale gauche, situation paramédiane; corde vocale droite détendue. Suppression de la strychnine. Injection de 1 mg. 5 de sulfate d'atropine en trois piqûres. Hémogramme : globules rouges, 3.020.000; globules blancs, 6.400; hémoglobine, 60 p. 100; polyneutro, 80; poly-éosino, 2; mono, 12; lympho, 6. Sérine, 19 g.; globuline, 41 g. Rapport sérine-globuline, 0,48.

19 mars (33e jour) : la force musculaire des membres inférieurs diminue. La marche est difficile; le sujet talonne. Atrophie musculaire déjà apparente aux cuisses et aux mollets. Réflexes rotuliens et achilléens gauches abolis. Réflexe achilléen droit faible.

La lecture est plus facile; le réflexe à l'accommodation est presque normal; l'anisocorie a disparu. On note un léger nystagmus, surtout à droite. Traitement par la vitamine B1 et des extraits hépatiques. On reprend les injections de strychnine à faibles doses. Les paralysies semblent régresser légèrement pendant les semaines suivantes.

13 avril (58e jour) : persistance d'une paralysie du voile du côté droit. La motilité des deux cordes vocales est limitée; corde vocale droite légèrement détendue, ne s'affrontant pas bien en adduction.

15 avril (60e jour) : un examen électrique des muscles et des nerfs des membres inférieurs décèle une hypo-excitabilité faradique bilatérale, mais prédominante à gauche, une hypo-excitabilité galvanique prédominante à gauche, où l'on trouve sur plusieurs groupes neuro-musculaires une réaction de dégénérescence.

Vers la fin d'avril, apparaît une diminution de la force musculaire des membres supérieurs, atteignant surtout le groupe des fléchisseurs; les réflexes tendineux sont abolis. On continue la strychnothérapie; on injecte de l'anatoxine à dose croissante. L'état général est médiocre; l'anémie augmente : 2.500.000 hématies.

4 mai (76e jour) : aggravation brutale du syndrome paralytique, asthénie extrême; déglutition presque impossible. Impotence des membres inférieurs et des membres supérieurs. Polynée avec matité de la base gauche et souffle rude. Pouls à 120 régulier; bruits du cœur très ronds. Tension artérielle : Mx, 10; Mn, 6; Io, 2. Température à 39°. Malgré la strychnine et des injections intraveineuses d'ouabaïne, les crises de dyspnée deviennent très violentes et le malade meurt le 6 mai, au 78e jour après le début de l'angine. Autopsie (24 heures après le décès) : aucune lésion macroscopique appréciable du cerveau ni de la moelle. Poumons congestionnés; épanchement pleural à droite. Le cœur est mou; poids, 250 g. Les reins sont un peu congestionnés. Foie un peu pâle : poids, 1.850 g. Rate augmentée de volume : poids, 130 g.

En résumé : il s'agit d'un homme à état général déficient, puisque son croup survient alors qu'il était hospitalisé pour des œdèmes de carence.

Traité dès le 2e jour par 295.000 unités.

Persistance d'un enduit pultacé sur les amygdales le 9e jour. A ce moment-là, bruit de galop. Pas de paralysies précoces.

Au 28e jour : anisocorie; paralysie de l'accommodation, début de paralysie du voile, parésie de la corde vocale gauche.

Par la suite, tendance aux syncopes. Paralysie des membres inférieurs.

Puis, régression légère des paralysies; mais, vers le 60e jour, diminution de la force musculaire des membres inférieurs; aggravation de l'état général; anémie importante.

Au 76e jour, aggravation brutale des paralysies; polypnée et mort, le 78e jour, dans une crise de dyspnée.

Histologie.

Viscères.

Cœur. — Le péricarde laisse voir des coronaires absolument normales.

Le myocarde présente quelques zones riches en sclérose. La striation des fibres musculaires est bien conservée dans une grande partie des préparations, mais il existe des zones dans lesquelles les fibres sont complètement dissociées avec des altérations variables, allant depuis un aspect à peu près normal jusqu'à une striation inexistante. On note une inégalité des noyaux. Il existe également une surcharge pigmentaire dans certaines cellules.

Reins. — Les lésions des reins sont caractérisées par une zone de sclérose, entourant surtout les tubes contournés et épaississant les capsules de Bowmann. Pas de sclérose autour des vaisseaux. Les glomérules sont congestionnés, remplissant complètement la cavité glomérulaire; certains présentent des lésions de dégénérescence vacuolaire. Peu ou pas de sclérose intraglomérulaire. Les cellules des tubes contournés, surtout ceux situés dans les zones scléreuses, sont en cytolyse; les noyaux ont à peu près disparu. Les tubes uri-

nifères des mêmes régions ont leurs cellules et leurs noyaux bien conservés. Les segments intermédiaires et les tubes contournés des régions dépourvues de sclérose présentent des lésions presque aussi avancées. Quelques nodules infectieux (cellules lymphomonocytiques).

Foie. — Le tissu collagène des espaces portes est exagéré. Certains espaces sont réunis par des fibrilles collagènes, amorçant des images de sclérose périlobulaire; quelques traces de fibrilles collagènes à l'intérieur de certains lobules. Vaso-dilatation capillaire marquée.

Les cellules de Küppfer sont bien visibles, quelques-unes hypertrophiées. Stéatose généralisée sous forme de granulations intracellulaires, sauf dans certaines cellules périportales, où les lipides s'accumulent en gouttelettes.

Rate. — La lésion dominante est une sclérose collagène, épaississant la capsule, engainant largement les vaisseaux et donnant d'épaisses travées intraparenchymateuses.

Les corpuscules de Malpighi sont reconnaissables mais atrophiés. Il existe des phénomènes importants d'érythrophagie, avec surcharge de grands histiocytes en pigment.

Poumon droit. — Nodules de broncho-pneumonie, riches en polynucléaires, centrés autour des bronchioles bourrées d'éléments inflammatoires; ces nodules sont séparés par un parenchyme présentant des phénomènes d'alvéolite catarrhale plus ou moins intenses. En certaines zones, œdème abondant dissociant les alvéoles.

Surrénale. — L'architecture des glandes est bien conservée. On note une sclérose périvasculaire exagérée et une dégénérescence vacuolaire dans certaines parties de la médullaire. Aucun phénomène hémorragique.

Système nerveux central.

Bulbe (H. E. S.). — Pas d'altérations appréciables. Vaso-dilatation discrète sans espaces clairs périvasculaires; pas d'espaces clairs périneuronaux.

Nissl : noyaux du XII : rien, corps de Nissl très nets; noyaux des IX et XI : cellules intactes, prolongements très nets, les cellules pigmentées ne présentent aucune anomalie.

Hortéga : pas de réaction névroglique.

Protubérance (H. E. S.). — Vaso-dilatation avec rupture des parois de certains capillaires et extravasation d'hématies.

Nissl : cellules absolument intactes.

Couche superficielle du pied : dans la calotte, certains groupes cellulaires sont intacts, notamment certaines grandes cellules à pigments; dans la plupart des autres groupes, surtout autour des capillaires dilatés, les cellules ont une chromatolyse plus ou moins marquée. Au-dessous du ruban de Reil, dans toute la partie centrale de la protubérance, la chromatolyse est marquée, les corps de Nissl ont disparu, le noyau est excentrique et mal coloré, les parois cellulaires sont parfois difficiles à identifier.

Loyez : aucune anomalie appréciable.

Bielchowsky : pas de lésions appréciables.

Hortéga : pas d'altération de la névroglie.

Moelle dorsale (H. E. S.). — Vaso-dilatation importante des veines périépendymaires. Artérioles : adventices épaissies par le collagène; lumière très diminuée par tuméfaction des endothéliums.

Nissl : aucune altération des grandes cellules des cornes antérieures, dont les prolongements sont bien visibles. Cellules épendymaires inférieures chargées de pigments.

Loyez : pas d'altération de la myéline.

Moelle lombaire (H. E. S.). — Très faible vaso-dilatation sans espaces clairs périvasculaires.

Nissl : cornes antérieures, pas d'altérations. Cellules sous-épendymaires chargées de pigments. Corps de Nissl très nets.

Loyez : pas d'altération de la myéline.

Moelle cervicale (H. E. S.). — Cornes antérieures, vaso-dilatation légère.

Nissl : corne antérieure, aucune altération; quelques cellules chargées de pigments. Cellules sous-épendymaires normales.

Loyez : pas d'altération de la myéline.

Moelle cervicale sous-bulbaire (H. E. S.). — Vaso-dilatation marquée sans extravasation cellulaire.

Nissl : corne antérieure, aucune altération. Grande richesse en corps de Nissl.

Loyez : aspect normal.

Cerveau (H. E. S.). — Méninges normales, non congestionnées. Légère vaso-dilatation.

Nissl : dans beaucoup de cellules, les corps de Nissl sont pâles et peu abondants. Dans certaines zones, les grandes cellules polymorphes ont un aspect normal. Dans d'autres, la chromatolyse est plus accentuée, allant presque jusqu'au laquage.

H. Mallory : pas de lésions.

Bielchowsky : rien à signaler.

Cervelet (H. E. S). — Pas de lésions appréciables.

Nissl : chromatolyse assez marquée des grandes cellules. Les corps de Nissl sont pâles, poussiéreux. Certaines cellules sont même laquées. Les petites cellules lymphocytoïdes sont, au contraire, très vivement colorées.

Système nerveux périphérique.

Nerf sciatique. — Weigert-Pal : même type de lésions que précédemment, mais moins intenses. La plupart des gaines de myéline sont tuméfiées, non homogènes, parfois franchement granuleuses. Quelques gaines sont moniliformes.

Bielchowsky : on suit le trajet des cylindraxes, même dans les fibres dépourvues de myéline. Certains cylindraxes sont de calibre un peu irrégulier, tantôt amincis, tantôt fusiformes.

H. E. S. : les faisceaux nerveux sont dissociés dans le sens de la longueur par des fibrilles et même par de véritables faisceaux de collagène parsemés de noyaux allongés. Dans certaines parties de la préparation, ils sont complètement remplacés par un tissu collagène parsemé de nombreux noyaux.

Lésions de névrite périaxile et de névrite parenchymateuse. Sur les coupes transversales du nerf, on voit l'adventice des artérioles

épaissie par le collagène. De ces vaisseaux, partent des travées fibreuses, qui cloisonnent les faisceaux nerveux en de très nombreuses logettes.

Nerf médian. — Weigert-Pal : les lésions sont moins intenses que dans le sciatique. La plupart des fibres ont leur gaine de myéline, mais celle-ci est tantôt tuméfiée et morcelée, tantôt franchement granuleuse. Il existe néanmoins certaines zones de la préparation, dans lesquelles la gaine est très amincie, de calibre irrégulier et à peine colorée par l'hématoxyline. Quelques fragments de gaines de myéline granuleuses, au milieu de ces gaines presque complètement détruites.

Il existe également des fragments de fibre nerveuse considérablement tuméfiée, à l'aspect fusiforme, contenant une substance poussiéreuse, que le Weigert-Pal ne colore plus et qui est colorée en rose pâle par la fuchsine du trichrome. Dans ces zones de dégénérescence ne se voient pas de noyaux.

Trichrome Masson : hyperplasie collagène, dissociant les fibres nerveuses altérées, soit sous forme de fines travées, soit sous forme de véritables nappes.

Nerf pneumogastrique. — Weigert-Pal : lésions considérables. Aucune région ne montre des fibres intactes; les moins atteintes sont irrégulièrement tuméfiées; la myéline est peu homogène. les fibres voisines ont une myéline nettement granuleuse, qui disparaît à peu près complètement sur une partie du trajet. D'autres éléments nerveux ont leur gaine amincie, moniliforme, colorée d'une façon homogène en violet pâle. Ces différents types de lésions sont enchevêtrés, d'une façon irrégulière d'ailleurs, suivant les points de la préparation. Une grosse fibre tuméfiée, à la myéline granuleuse, est isolée au milieu d'éléments nerveux, dont la myéline a complètement disparu.

Trichrome Masson : les zones, dont les fibres nerveuses sont particulièrement atteintes, laissent voir des fibrilles ou des travées de collagène jeune, isolant des zones de fibres nerveuses altérées; pas de vaso-dilatation vasculaire.

En résumé, dissolution des corps de Nissl dans la protubérance et les grandes cellules du cervelet et très discrètement dans l'écorce cérébrale.

Vaso-dilatation et œdème de la moelle dorsale, sans lésions cellulaires.

Le pneumogastrique droit, le sciatique et le médian montrent des lésions considérables, atteignant les gaines de myéline comme les cylindraxes.

Polysclérose moyenne hépato-splénique avec stéatose hépatique.

Sclérose rénale légère avec glomérulite et néphrite épithéliale.

Observation XI (Inédite).

Mme Laf... (Ezilda), 60 ans, domestique.

Entre dans le Service de clinique des maladies infectieuses, le 10 octobre 1944, pour une paralysie vélo-palatine, consécutive à une diphtérie. On a peu de renseignements sur l'histoire de la maladie.

Le début remonte au 5 septembre 1944 par une angine commune, qui fut traitée par deux injections de sérum, dont nous ne connaissons pas les doses. Elle dura une dizaine de jours et fut suivie d'une élimination importante de fausses membranes. De plus, apparaît une paralysie précoce du voile, provoquant des troubles de la phonation (labiale), et de la déglutition (reflux des liquides par le nez). Cet état augmente progressivement d'intensité, ce qui provoque son hospitalisation. Elle ne présente rien de notable dans ses antécédents et n'avait jamais été vaccinée.

A son entrée, le 10 octobre 1944 (36e jour), on est en présence d'une femme pâle, amaigrie, à l'aspect fatigué. La phonation est très gênée. Non seulement la malade ne peut prononcer certaines lettres, mais sa voix est rauque, bitonale. La déglutition est impossible malgré les plus grandes précautions. Tout essai provoque des crises de toux intense. Cependant, il n'y a plus de reflux liquidien nasal.

Par ailleurs, il faut noter que la malade marche normalement et qu'il n'existe non plus aucun trouble moteur au niveau des membres supérieurs.

A l'examen, muqueuse buccale et pharyngée normale, mais on trouve un voile du palais complètement paralysé et anesthésié, avec signe du rideau bilatéral. Déviation légère de la langue vers la droite.

Appareil cardio-vasculaire : pouls à 100 bien frappé; premier bruit un peu prolongé. Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 9; Io, 3.5. Toux fréquente et paroxystique; légère dyspnée.

Système nerveux . rien à signaler, en dehors de la paralysie vélo-palatine. Dans les urines, on note 3 cg. d'albumine et 0 g. 50 d'urée sanguine. Température, 37°3; pouls, 100. On institue un traitement strychniné (4 mg. le premier jour en deux fois) avec adjonction de vitamine B1.

11 octobre (37e jour) : état stationnaire. L'examen laryngoscopique montre des cordes vocales normalement mobiles; cependant elles paraissent moins rectilignes, un peu plus bombées que la normale et semblent ne pas occlure parfaitement l'orifice laryngé. Devant l'impossibilité de la déglutition et de l'alimentation, on fait passer une sonde nasale gastrique. On donne 6 mg. de strychnine; Bévitine.

13 octobre (39e jour) : la phonation est de plus en plus mauvaise; la voix a tendance à s'éteindre. Apparition d'un léger grailonnement, brassage de mucosités au niveau du pharynx. De plus, on note un épanchement de la base gauche, qui, à la ponction, montre un liquide citrin. Polynucléaires, 92 p. 100; cellules endothéliales, 8 p. 100. Température, 37°5. Pouls, 90. 10 mg. de strychnine; Bévitine.

17 octobre (43e jour) : la malade est de plus en plus pâle et fatiguée. Très légère amélioration de la phonation. A l'auscultation, le souffle pleurétique persiste; de plus, gros râles humides, occupant un foyer à la base gauche. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 9; Io, 3,5. 1 cg. de strychnine. Bévitine et 4 g. de Thiazomide.

20 octobre (46e jour) : état général déclinant; néanmoins, rien à signaler au niveau du cœur. Toux, mais pas de crises de dyspnée

paroxystiques. Le voile est toujours paralysé, la voix complètement éteinte. Le graillonnement s'accentue. 1 cg. de strychnine; Bévitine.

25 octobre (51e jour) : état stationnaire. Toux fréquente provoquant une expectoration abondante. On cesse la strychnine; eucalyptine.

30 octobre (56e jour) : la toux est devenue de plus en plus fréquente et pénible. En outre, petites crises d'étouffement. Cette toux rend la présence de la sonde si intolérable que la malade l'enlève elle-même. La laryngoscopie montre une corde vocale gauche complètement paralysée et très atrophiée par rapport à la droite. De plus, la malade est extrêmement fatiguée et lasse, très pâle. Néanmoins, *il n'apparaît pas de paralysies des membres ni de l'accommodation.* Température, 36°8. Pouls, 92.

2 novembre (59e jour) : état stationnaire. On reprend la strychnine : 3 mg.

5 novembre (62e jour) : l'état général décline. Le pouls monte à 100. On donne 8 mg. de strychnine.

9 novembre (66e jour) : la fièvre a tendance à monter ainsi que le pouls. Fatigue. On donne 8 mg. de strychnine; solucamphre.

10 novembre (67e jour) : la malade est aphone, affalée au fond de son lit, dyspnéique; aucune paralysie des membres ni de l'accommodation. Température à 38°4; le pouls arrive à 135. Solucamphre.

Le 11 novembre (68e jour) : la malade s'éteint doucement.

En résumé, après une diphtérie commune, correctement traitée, semble-t-il, paralysie précoce du voile, bientôt suivie d'une paralysie des cordes vocales. Episode bronchopneumonique avec réaction pleurale. Affaiblissement progressif et mort au 68e jour, sans extension des paralysies aux membres. Aucune généralisation des paralysies.

Observation XII (Inédite).

Mme Lar... (Marie), 4 ans, employée.

Envoyée dans le Service des maladies infectieuses pour un phlegmon grave de la gorge probable.

Entre le 28 octobre 1944.

Aucun antécédent notable. Pas de vaccination antidiphtérique. Le début de la maladie remonte au 26 octobre. Il se manifesta par une vive douleur de la gorge, provoquant une gêne très marquée de la déglutition. Fièvre.

Le 27 octobre, douleur encore plus violente et dyspnée. Adénopathie sous-maxillaire importante, s'étendant aux ganglions cervicaux. Température à 39°.

28 octobre : à son entrée dans le Service, la température est à 39°2, le pouls à 104. Elle présente une dyspnée importante avec un léger tirage sus-sternal. Coryza nasal. L'examen de la gorge est difficile, quoiqu'il n'y ait pas de trismus. On observe un œdème considérable des piliers, des amygdales, de la luette, du voile, qui sont rouge vif, luisants. Par place, on voit de fausses membranes peu étendues, fétides, qui permettent de faire le diagnostic. Adénopathie cervicale et sous-maxillaire importante. Ensemencement : diphtériques moyens et staphylocoques. Traitement : 40.000 unités de sérum antidiphtérique et 20 cm³ de sérum antistreptococcique.

29 octobre (4e jour) : état stationnaire; la température est tombée à 37°. La diurèse est basse : 300 cm³; 60.000 unités supplémentaires sont injectées.

30 octobre (5e jour) : la malade est très fatiguée, dyspnéique, voix éteinte. Température à 37°8. Pouls à 102. L'œdème de la gorge a diminué, mais les fausses membranes se sont étendues. Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal. Tension artérielle : Mx, 15; Mn, 8; Io, 3. Diurèse : 300 cm³ avec 4 g. d'albumine. Urée, 0 g. 90; 50.000 unités de sérum sont injectées.

31 octobre (6e jour) : dans la nuit, la malade a eu deux crises de suffocations. Il persiste toujours une dyspnée permanente avec un léger tirage. Fausses membranes persistantes; 50.000 nouvelles unités de sérum sont injectées, ce qui fait un total de 200.000.

6 novembre (12e jour) : amélioration de l'état de la gorge et de l'état général. Voix éteinte. Début de paralysie du voile. Reflux de liquide par le nez. La diurèse est au-dessus de 1 litre avec 4 g. d'albumine; ni cylindres ni hématies. Urée, 0 g. 42.

13 novembre (19e jour) : voix éteinte. La paralysie persiste.

Vomissements. Apyrétique. Pouls à 92, 5 mg. de Syncortyl sont injectés chaque jour.

16 novembre (22e jour) : la malade est très fatiguée et vomit. Le reflux nasal a diminué et le voile du palais a retrouvé sa sensibilité. Début de paralysie des membres supérieurs : sensation de lourdeur et grosse diminution de la force segmentaire. Les réflexes sont conservés. Aux membres inférieurs, léger œdème gardant le godet. Les deux bruits du cœur tendent à s'égaliser. Pouls à 120 pour une température de 37°2. Tension artérielle : Mx, 11°5; Mn, 5; Io, 4. Quelques râles humides dans les deux champs. Ouabaïne I.V. et Syncortyl.

18 novembre (24e jour) : légère amélioration de l'état général. Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 7; Io, 4. Pouls à 110. La voix est moins éteinte. Laryngoscopie : parésie des deux cordes vocales. Ouabaïne I.V. et Syncortyl chaque jour.

23 novembre (29e jour) : tension artérielle de nouveau pincée : Mx, 12; Mn, 8; Io 3. Ouabaïne I.V. chaque jour.

29 novembre (35e jour) : souffle cardiaque, systolique, doux, à propagation axillaire. Pouls à 110. Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 8; Io, 4. Examen laryngoscopique (Dr Prat-Rousseau) : légère parésie de la corde vocale droite. Urée, 0 g. 30. Ouabaïne I.V., Syncortyl, 8 mg. de strychnine.

8 décembre (44e jour) : état stationnaire. Persistance de la paralysie du voile. Tension artérielle pincée : Mx, 12; Mn, 8; Io, 3. Même traitement.

19 décembre (55e jour) : légère amélioration. Le cœur est redevenu normal. Les deux cordes vocales se contractent, mais la droite insuffisante ne permet pas une fermeture complète de la glotte.

26 décembre (62e jour) : nette amélioration de l'état général. La déglutition est plus facile, le reflux nasal rare. Légère parésie faciale gauche.

30 décembre (66e jour) : la malade quitte l'hôpital. L'asthénie a disparu. Le rythme cardiaque est bon. Le voile est légèrement mobile, mais hypoesthésique. La voix est encore nasonnée. Les cordes vocales se contractent bien, mais la gauche paraît moins tendue que la droite.

En résumé, syndrome malin tardif d'apparition précoce, après une angine diphtérique grave pseudo-phlegmoneuse, traitée au 3e jour.

Paralysie du voile, mais seulement très légère parésie des cordes vocales.

Troubles cardiaques consistant en une tachycardie, une égalisation des deux bruits, suivie d'un souffle et de pincement de la tension artérielle.

Parésie passagère des membres supérieurs, mais aucune tendance à l'extension des paralysies. Evolution favorable à partir du 50e jour environ.

SYMPTOMATOLOGIE

A la lumière des observations que nous venons de rapporter, nous allons reconstituer dans tous ses détails *un cas typique* de syndrome malin tardif de la diphtérie. Nous en verrons ensuite les diverses formes cliniques, c'est-à-dire les formes légèrement différentes ainsi que les formes rares, ce qui nous permettra de discuter les assertions émises par divers auteurs.

C'est un syndrome de tous les âges, aussi fréquent chez l'adulte que chez l'enfant. Il débutera à la suite d'une angine grave, sinon maligne, angine à fausses membranes épaisses, putrilagineuses, extensives, qui, longues à se détacher, se reproduisent ensuite facilement et persistent parfois 8, 10 et même 12 jours avant de laisser la gorge complètement propre.

L'haleine est fétide, le teint rapidement intoxiqué, les ganglions cervicaux s'engorgent, pouvant aller jusqu'à réaliser un cou proconsulaire.

La fièvre peu élevée contraste avec un pouls rapide.

L'ensemencement montre souvent des bacilles diphtériques longs, tandis que, rapidement, on découvre dans les urines un léger taux d'albumine aux environs de 0 g. 50 à 1 g. et que l'azotémie fait une petite poussée au-dessus de 0 g. 50.

La lenteur du traitement semble avoir une certaine importance pour l'évolution ultérieure du syndrome. Il est rare que, pour une raison ou pour une autre, un retard n'ait été apporté à la première injection (aux 5e, 6e, 10e jours seulement) ou qu'un traitement insuffisant n'ait été institué, ou qu'enfin celui-ci n'ait été mal conçu, échelonné en petites

doses sur 3, 4, 5 jours, au lieu de frapper « vite et fort », comme il est, à l'heure actuelle, unanimement admis.

Quoi qu'il en soit, l'angine est, au bout d'une dizaine de jours, à peu près guérie. La gêne à la respiration et la gêne à la déglutition ont disparu. Le cou a dégonflé. Cependant, on constate la persistance d'un teint grisâtre, intoxiqué. Les yeux sont cernés. De plus, la fatigue est intense.

L'examen nous révèle, vers *le* 12e *jour*, de petits signes, qui, sans être immédiatement inquiétants, doivent obliger les médecins à une surveillance constante et à un traitement approprié.

Tout d'abord, une paralysie du voile à ne pas confondre avec la gêne fonctionnelle due à l'œdème sous-jacent aux fausses membranes des premiers jours de la maladie; staphyloplégie classique, mais parfois légère, que l'on mettra plus facilement en évidence en donnant à déglutir des liquides tièdes, qui, faisant moins réagir le voile que les liquides froids, reflueront plus facilement par le nez.

Du côté du cœur, le premier bruit s'assourdit, s'allonge et enfin apparaît un bruit de galop, en même temps que la tension artérielle baisse un peu et a tendance à se pincer. Un traitement tonique général et toni-cardiaque agit rapidement et, au bout de 3 ou 4 jours, la fatigue s'atténue, les bruits du cœur reprennent leur rythme normal et leur puissance; le voile du palais se mobilise et réagit mieux; le malade est moins angoissé, plus euphorique. La diurèse devient meilleure; l'albuminurie disparaît ou tout au moins diminue; l'azotémie est normale. La température est constamment très au-dessous de 37°.

Arrivent *les* 17e *et* 18e *jours*. La gaieté revient; la mine est meilleure; l'appétit s'ouvre un peu, mais n'est cependant pas « féroce », comme c'est pourtant souvent le cas au décours d'une maladie infectieuse. Le voile du palais, les réflexes tendineux répondent normalement. La tension artérielle, toujours un peu basse, remonte néanmoins. Le malade demande à se lever, à sortir de l'hôpital. Le médecin, qui

conserve une arrière-pensée au souvenir de cette paralysie du voile, de ce bruit de galop récent, de cette pâleur qui n'est pas tout à fait normale, conseille un peu de patience.

Bien lui en prend : *les* 23e *et* 24e *jours* arrivent et l'amélioration ne se confirme pas. La pâleur persiste; l'asthénie est toujours importante. Le malade, auquel on a permis quelques pas dans sa chambre, s'est de suite trouvé fatigué et est vite remonté dans son lit, où il reste sans bouger.

Et un matin, vers *le* 28e *ou le* 30e *jour*, on s'aperçoit à la visite, en faisant parler le malade, qu'il nasonne de nouveau légèrement. Le voile du palais réagit peu. On contrôle les réflexes des membres inférieurs et l'on trouve des rotuliens très diminués. La force segmentaire paraît encore normale. L'attention est attirée. On espère encore que l'on ne se trouvera en présence que de simples paralysies sans gravité. Cependant, l'arsenal thérapeutique est mobilisé; le traitement strychnothérapique est institué ou renforcé.

Du 30e *au* 35e *jour*, les troubles vont se préciser :

Du côté du voile du palais, la paralysie s'accentue. Le nasonnement est considérable; tout le courant d'air expiré du larynx passe, à certains moments, par les cavités nasales. Les liquides commencent à refluer par le nez.

Du côté des membres inférieurs et, plus particulièrement, des pieds, apparaissent des fourmillements plus ou moins intenses. Tous les réflexes sont abolis.

Enfin la fatigue s'accroît. L'anorexie s'installe, importante, globale, en même temps qu'une certaine angoisse peut survenir. Cependant, le cœur est encore régulier. La tension artérielle se maintient subnormale. L'auscultation pulmonaire ne révèle rien. La diurèse est bonne, mais quelques centigrammes d'albumine reparaissent dans les urines. La température reste normale.

Du 35e *au* 40e *jour*, l'aggravation des troubles va se précipiter :

La paralysie du voile est totale, complète et va même se propager au pharynx, rendant l'alimentation à peu près impossible.

Le malade se plaint maintenant d'y voir mal, en particulier de près; c'est une paralysie de l'accommodation qui l'empêche même de lire.

Aux membres inférieurs, la paralysie continue sa marche envahissante; elle est devenue une paraplégie flasque. Il ne peut être question de faire marcher le malade et même, sur le plan du lit, il ne remue que difficilement ses jambes et presque pas ses pieds.

Les sensibilités subjective et objective sont cependant normales.

Les muscles des gouttières vertébrales sont eux-mêmes parésiés. Le malade a de la difficulté à se remonter dans son lit et doit être calé pour rester assis sans glisser.

Les membres supérieurs ne sont pas touchés, mais l'état général devient de plus en plus grave.

La pâleur est impressionnante, d'un blanc grisâtre ou jaunâtre. Les muqueuses sont également décolorées.

L'asthénie s'est encore exagérée si possible. Affalés dans leur lit, ces malades sont en proie à une agitation plus ou moins grande, mais incessante, dans laquelle entre une grande part d'angoisse. Leurs mains vont et viennent sur leurs draps en une carphologie continuelle.

Du côté du cœur, des troubles apparaissent. Les bruits s'assourdissent, surtout le premier, et l'on note des intermittences dues à des extrasystoles. Le pouls est petit, dépressible, et la tension artérielle baisse légèrement de 1 cm. de mercure. L'appareil pulmonaire ne montre rien d'anormal, en dehors d'une légère polypnée, et la température est également toujours normale.

Après le 40e jour, tous les troubles précédents continuent à s'exagérer :

Après les muscles des gouttières vertébrales, ce sont ceux de la nuque et du cou qui se parésient. La tête devient ballante de droite et de gauche quand elle n'est plus soutenue.

Les membres supérieurs se prennent à leur tour. Le malade a de la difficulté à saisir les objets.

Des troubles sensitifs apparaissent aux jambes à type d'anesthésie au tact.

Fait beaucoup plus grave, les cordes vocales elles-mêmes se paralysent. La voix, d'abord rauque, s'éteint complètement et la laryngoscopie montre une ou les deux cordes vocales inertes.

Du côté des poumons, la polypnée s'est considérablement accentuée. Elle s'exacerbe en des paroxysmes pénibles, où le malade, les jugulaires saillantes, les yeux exorbités, voit sa fin imminente. Continuellement, les mucosités et la salive, qui ne sont plus dégluties par suite de la parésie du pharynx, stagnent au niveau de l'orifice supérieur du larynx et, brassées par la respiration, produisent un « graillonnement » continuel. La toux, qui est fréquente, ne peut les expulser. A l'auscultation, les poumons sont inondés de râles fins humides, qui traduisent la paralysie bronchique.

Une tachy-arythmie apparaît, montant jusqu'à 125-130.

La température s'allume, pas très élevée, irrégulière, aux environs de 38°.

La diurèse a tendance à baisser et parfois des vomissements apparaissent.

Enfin, la résistance du malade, qu'il est à peu près impossible d'alimenter, qui ne saurait prendre aucun repos, diminue. Combien va durer cette fin si pénible ? Classiquement, le 52e jour est le cap ultime à franchir, d'après lequel le malade ne mourra plus. *L'expérience nous a appris que cette règle était loin d'être absolue.*

Aussi, bientôt, *le 50e ou le 55e jour*, verrons-nous la dyspnée devenir de plus en plus pénible. Cyanosé, le malade agonise jusqu'au moment où, dans une crise plus forte que les autres, une syncope cardiaque brutale vient mettre fin à ses souffrances.

Ainsi peut être décrite une forme typique de syndrome malin tardif de la diphtérie, dont on remarque l'allure progressivement inexorable.

Nous avons voulu réunir en un cas schématique les divers

symptômes qui nous ont semblé les plus constants dans les cas que nous avons observés, depuis le début de l'angine grave jusqu'à la mort, qui en est la conclusion habituelle.

Cependant, il existe de multiples différences cliniques que nous allons décrire maintenant. C'est ainsi que l'on n'observe pas toujours une angine maligne à l'origine du syndrome : une simple angine commune a pu être en cause. Nous parlerons aussi de certains symptômes, que nous n'avons pas mentionnés plus haut parce qu'inconstants. Nous discuterons les dates d'apparition ou de terminaison du syndrome, etc.

Formes cliniques.

Suivant le bacille. — Si le bacille long, relativement rare dans les angines diphtériques, se montre particulièrement fréquent dans celles qui sont à l'origine du syndrome malin, le bacille moyen, cependant, se montre parfois seul dans les ensemencements de ces mêmes angines. Nous ne croyons pas à une spécificité quelconque du bacille long dans l'origine du syndrome malin tardif, mais nous avons tenu pourtant à souligner la fréquence de sa présence.

Suivant le type de l'angine initiale. — L'angine maligne est loin d'avoir le monopole des syndromes malins tardifs de la diphtérie. Les faits sont là pour nous montrer que des angines fort simples, si simples même parfois qu'elles n'ont pas nécessité l'appel du médecin et ont guéri d'elles-mêmes, se sont compliquées de syndrome malin tardif. Mais, en dehors même de ces angines communes *non traitées*, des angines fort bénignes *correctement soignées* peuvent se révéler, contre toute attente, malignement tardives. Enfin, nous insistons sur la fréquence des angines rouges pseudo-phlegmoneuses à l'origine du syndrome (3 cas sur 12 dans notre statistique), qui semblent d'autant plus graves que, par suite d'une erreur de diagnostic, une incision au bistouri ou au thermocautère a été tentée. Il ne semble pas ici que ce soit le retard apporté au traitement qui soit la cause déterminante

du syndrome, puisque, à plusieurs reprises, la sérothérapie fut précoce. Cette fréquence se retrouve dans une publication récente de Janbon, qui rapporte une série de 5 cas de syndromes tardifs, dont 2 après angine pseudo-phlegmoneuse.

Si nous faisons la statistique de nos 12 cas personnels, nous trouvons à l'origine :

1 angine maligne;
5 angines sévères, dont 3 pseudo-phlegmoneuses et 1 gangréneuse;
3 cas de croup;
3 cas d'angine commune.

Mézard, dans sa thèse, donne les chiffres suivants : sur 36 syndromes tardifs, il a relevé comme manifestation initiale de la maladie :

5 angines malignes;
20 angines sévères;
11 angines communes.

Par ailleurs, de la thèse de Faye consacrée aux éléments de pronostic des paralysies généralisées de l'enfant, nous avons extrait toutes les observations ayant trait au syndrome que nous étudions. Sur 35 cas, nous avons constaté :

12 angines malignes;
5 angines sévères;
16 angines communes;
2 angines sans indications.

Enfin, dans sa thèse récente, Ho-Ta-Khahn rapporte 19 cas, dont :

4 angines malignes;
6 angines sévères;
9 angines communes.

Nous n'ajouterons rien à ces chiffres, qui montrent d'eux-mêmes que le syndrome tardif peut succéder à une angine commune dans un grand nombre de cas. Nous verrons par

la suite quelles peuvent en être alors les circonstances favorisantes.

Suivant la date d'invasion et de terminaison :

Date d'invasion. — Classiquement, on estime avec Grenet et Mézard que c'est *vers le 35e jour* de l'angine qu'apparaissent les premières manifestations du syndrome malin tardif. C'est là, en effet, la date moyenne le plus communément observée. Mais il faut, nous semble-t-il, lui réserver une marge plus grande, ne serait-ce que pour éviter que trop de précision empêche de classer les signes dans leur véritable cadre. Ho-Ta-Khanh, avec juste raison, place le début des troubles *entre le 25e et le 45e jour*. Pour notre part, nous l'avons observé encore plus précoce, puisqu'il s'est placé au 22e jour et, pourtant, il ne pouvait s'agir que d'un syndrome tardif. Celui-ci est maintenant bien différencié du syndrome de Marfan, qui ne s'observe guère après le 13e ou 14e jour. Si les dates d'apparition peuvent se rapprocher, nous ne les avons jamais vues empiéter l'une sur l'autre et le diagnostic différentiel entre les deux syndromes reste, en tous les cas, extrêmement facile. La date la plus tardive est, pour Ho-Ta-Khanh, le 45e jour; nous estimons que c'est là une limite extrême pour l'apparition des premiers troubles, mais *le 40e ou le 42e jour nous a paru d'observation courante.*

Date de terminaison. — La date de terminaison est, elle aussi, sujette à discussion; Mézard et Ho-Ta-Khanh sont d'accord, dans les cas mortels, pour la placer aux environs du 45e jour, mais jamais, en tout cas, après le 52e jour, puisqu'ils affirment tous deux qu'un malade qui a dépassé cette date « peut être considéré comme sauvé ». Nous estimons qu'il faut encore là élargir les cadres, car nous avons vu un malade mourir au 35e jour, et un autre au 78e jour. Ce sont probablement là des dates limites, surtout la seconde, mais nous connaissons plusieurs cas mortels aux environs du 60e jour. Enfin, les malades que nous avons vus survivre ont présenté

des signes très inquiétants bien après le 32e jour. Nous reviendrons en détail sur ces considérations.

Suivant l'évolution. — Si la période intermédiaire, qui s'étend depuis la guérison ou tout au moins l'amélioration de l'angine jusqu'à l'apparition du syndrome proprement dit, est ordinairement marquée par une grande amélioration et l'apparence d'un état général à peu près satisfaisant, il faut cependant insister sur le fait que celui qui a l'habitude d'observer ces malades n'a jamais l'impression d'une guérison complète. Les petits signes que nous avons signalés sont trop nets pour ne pas laisser une inquiétude à l'observateur. On n'a pas affaire à un convalescent, mais bien encore à un malade. *Cette amélioration, si elle est la règle, n'est elle-même pas, d'ailleurs, absolument constante.* Il est des cas où l'état général précocement grave le demeure jusqu'à l'apparition ordinairement rapide des paralysies extensives. Nous pensons que ces formes sont particulièrement malignes et d'évolution brève. Notre observation III en est un cas assez démonstratif, où la seule amélioration constatée fut une simple sensation de mieux-être de la malade vers le 16e jour, peut-être due seulement à la chute de la température. Les paralysies ne tardèrent pas d'ailleurs à reparaître et la mort survint au 35e jour de la maladie.

Suivant la température. — En règle générale, elle est normale. Elle peut se voir légèrement élevée pendant le syndrome; mais ce sera une fébricule légère, très irrégulière, entre 37° et 38°. Par contre, à la période terminale, on la voit s'élever aux environs de 39°, rarement plus. Nous pensons que cette élévation, quoique peu importante, est d'un pronostic immédiat très fâcheux.

Suivant l'atteinte paralytique. — Toutes les localisations des paralysies peuvent se voir au cours du syndrome. Si la paralysie du voile est certainement la première à apparaître ou à réapparaître dans le syndrome malin tardif, l'*ordre*

d'apparition des autres paralysies est sujet à de nombreuses variations. C'est ainsi que la paralysie de l'accommodation est souvent très précoce, beaucoup plus que celle des membres inférieurs, contemporaine même quelquefois de la paralysie du voile. De même, la paralysie des membres inférieurs peut parfois n'apparaître qu'après des troubles parétiques des membres supérieurs, beaucoup plus rares qu'elles cependant. La littérature rapporte même, et nous en avons observé un cas (obs. XI), des paralysies isolées du voile du palais, du pharynx, des cordes vocales, sans atteinte des membres ni de la musculature oculaire, et pourtant particulièrement graves. Enfin, nous allons décrire quelques localisations plus rares, non typiques du syndrome, mais que nous avons cependant retrouvées à plusieurs reprises.

Paralysies oculaires :

a) *Paralysie de la musculature extrinsèque de l'œil.* — Toujours assez tardive d'apparition, elle est loin d'être exceptionnelle, puisque Aubertin en compte 7 cas pour 19 cas de paralysie de l'accommodation, et Faye 12 cas pour 23 cas de cette dernière. Presque toujours unilatérale, son muscle d'élection est le moteur oculaire externe, dont la parésie constitue donc un strabisme interne.

b) *Inégalité pupillaire.* — On la dit exceptionnelle; nous l'avons pourtant rencontrée chez un malade. Elle se montra précocement avec les tout premiers signes du syndrome et ne persista pas jusqu'à la fin de l'évolution, qui fut, d'ailleurs, mortelle. Elle consistait en un myosis important de la pupille droite, alors que la gauche paraissait normale.

Paralysie faciale. — N'est pas exceptionnelle, elle non plus, quoique Mulkemkamp dise ne l'avoir vue que 2 fois sur 125 paralysies. C'est un élément de gravité. Pour notre part, nous l'avons observée dans 2 cas dont l'un fut mortel. Elle apparut en même temps que les autres signes de paralysie et, fait à remarquer, se présenta toujours du type périphérique. La paralysie faciale peut être bilatérale.

Paralysie linguale. — Presque toujours unilatérale, ce n'est le plus souvent qu'une parésie. La langue n'est pas inerte dans la bouche, et c'est seulement à la protraction que l'on s'aperçoit de sa déviation du côté opposé à la paralysie. Cette atteinte est, à notre sens, un signe de gravité ou, tout au moins, une preuve de la généralisation extrême des troubles moteurs.

Paralysie du diaphragme. — Elle est, pensons-nous, plus rare qu'on ne le dit et n'est pas la cause primordiale des crises dyspnéiques. En effet, nous n'avons vu qu'une fois un jeune malade « avaler » son diaphragme à chaque inspiration en une inversion de la respiration abdominale, qui est la seule preuve de la complète paralysie de ce muscle.

Paralysie des membres inférieurs. — En dehors de la forme paralytique proprement dite, il n'est pas rare d'observer la forme pseudo-tabétique avec incoordination et troubles sensitifs. Discutée par certains auteurs, nous ne l'avons jamais observée pure, mais intriquée avec des troubles moteurs.

Suivant les troubles cardio-vasculaires. — Du côté du cœur, en dehors des extrasystoles et de l'assourdissement des bruits, on peut encore entendre de nombreuses anomalies. Par ordre de fréquence, c'est tout d'abord de *l'arythmie vraie.* C'est ensuite *un bruit de galop;* beaucoup moins fréquent que lors du syndrome secondaire, on l'entend pourtant, de préférence, lorsqu'il s'est déjà manifesté une première fois à cette époque-là. Il est rare qu'il persiste jusqu'à la fin du syndrome. Ordinairement passager, il régresse souvent sous l'influence d'un traitement énergique, mais, dans les cas graves, il fait place à des troubles de tachy-arythmie, qui sont alors un signe inquiétant, précédant de peu les derniers instants. Enfin, nous signalerons qu'il n'est pas rare de voir le syndrome tardif évoluer très longtemps sans la moindre répercussion du côté cardiaque, tout au moins au point de vue stéthacoustique.

De même, la tension artérielle peut rester inchangée, seulement légèrement abaissée par rapport à la normale, tout au long de la maladie diphtérique. Ce n'est que dans la période préagonique qu'un pincement plus ou moins important pourra être noté.

Le pouls suivra évidemment les anomalies cardiaques au point de vue rythme, mais il est rare de ne pas être frappé par sa faiblesse. Si, en règle, nous l'avons constaté normal au point de vue fréquence, il n'est pas exceptionnel de le voir exagéré, dissocié d'avec la température, battant aux environs de 90.

Suivant les signes rénaux :

Diurèse. — L'oligurie n'est pas absolument constante. En particulier, lorsque l'angine initiale n'a pas été très grave, il se peut que la diurèse se maintienne constamment à un taux normal. Nous avons même vu un malade polyurique uriner 2 l. 500 jusqu'à la veille de sa mort.

Albuminurie. — Par contre, ordinairement modérée, elle peut présenter, pendant le syndrome tardif, des taux élevés de plusieurs grammes, sans que les autres signes de malignité soient plus importants pour cela et sans que l'atteinte rénale se manifeste autrement. Dans le sang, on note une urée normale et seulement une diminution des protides, due alors à l'intense déperdition albuminurique.

Suivant les signes digestifs :

Anorexie. — Elle n'est pas un signe absolument constant. Il peut arriver de voir des malades réclamer à manger et souffrir des efforts pénibles que demande chez eux la déglutition. Comme nous le verrons par la suite, il semble manifeste que la possibilité d'alimenter substantiellement le malade ait une part importante dans l'évolution favorable de la maladie. Il nous faut noter aussi que les vomissements sont ici beaucoup moins fréquents que dans le syndrome secondaire, et qu'ils n'ont pas le même caractère péjoratif.

Tels sont les divers symptômes que l'on peut rencontrer dans le syndrome malin tardif de la diphtérie. Certains sont incontestables, et, en les décrivant, nous nous trouvons d'accord avec tous les auteurs qui nous ont précédé dans leur étude. En d'autres points, au contraire, nos constatations vont à l'encontre de ce qui a été écrit jusqu'à présent. De plus, nous estimons que certains faits méritent d'être soulignés. C'est ce que nous allons faire dans le paragraphe suivant.

Commentaires.

De notre exposé se dégagent quelques faits intéressants que nous tenons à préciser.

Absence de vaccination. — C'est ainsi que l'on peut remarquer que, sur nos 12 malades, aucun n'avait reçu de vaccination antidiphtérique complète. Une seule, dont la maladie s'est du reste terminée favorablement malgré une grande malignité initiale, avait, il y a sept ans, reçu 2 injections d'anatoxine, ce qui est insuffisant, et n'avait jamais eu de rappel. Il en est de même dans toutes les observations étrangères que nous avons pu lire. Or, il est certain que la diphtérie chez les vaccinés est loin d'être exceptionnelle. Notre constatation équivaut donc à montrer la bénignité de cette diphtérie des vaccinés. On peut estimer que les vaccinés qui contractent la maladie et qui ont par conséquent dans le sang une dose d'antitoxine inférieure à 1/30 d'unité (Eck) réagissent beaucoup plus rapidement à l'antigène « toxine diphtérique » et font apparaître dans leur organisme des antitoxines actives assez rapidement et en assez grosse quantité pour neutraliser la toxine, avant qu'elle se soit fixée sur les centres nerveux et même avant l'institution du traitement, quand celui-ci est trop tardif.

Eck estime que la production d'antitoxine active est beaucoup plus précoce chez les individus qui possèdent dans leur sérum quelques traces d'antitoxine avant le début de la

maladie, ce qui est toujours le cas des vaccinés même les plus défavorisés, que chez ceux qui n'en possèdent pas du tout. Cela n'enlève rien à la nécessité de l'institution précoce du traitement, c'est-à-dire de l'apport d'antitoxines passives destinées, en même temps qu'à lutter contre la toxine, à permettre l'élaboration à dose suffisante par l'organisme de l'antitoxine active, qui ne peut être instantanée.

Nous allons, en effet, faire ressortir combien semble grande l'importance de la précocité et de la suffisance du traitement. Parmi nos 12 observations, si nous relevons les modalités du traitement, nous voyons que :

3 malades ont été traités le 2e jour, 2 correctement, le 3e d'une manière défectueuse et insuffisamment (sérum réparti en petites quantités sur 4 jours);
2 malades ont été traités le 3e jour correctement;
1 malade a été traité le 4e jour;
1 malade a été traité le 5e jour;
2 malades ont été traités le 8e jour;
1 malade n'a pas été traité et n'a reçu de sérum qu'à son entrée à l'hôpital le 58e jour;
Pour les 2 derniers malades enfin, la date de l'injection n'est pas indiquée, mais elle ne fut en un cas que de 10.000 unités, dose, en toute occurrence, insuffisante.

Remarquons que sur les 3 malades qui, traités suffisamment dans les 72 premières heures, ont cependant fait un syndrome tardif, on compte : 2 angines malignes et 1 croup, cas graves qui les disposaient au premier chef au syndrome tardif.

Des conclusions absolument identiques se dégagent des observations d'Ho-Ta-Khanh. Sur les 32 observations de syndrome tardif, où sont indiquées les dates d'injection, nous relevons :

3 traitées au 2e jour, toutes les 3 malignes ou sévères et dont 2 pourtant guérirent;

5 traitées au 3e jour, dont 2 insuffisamment et avec sérothérapie répartie sur plusieurs jours;
6 traitées au 4e jour;
2 traitées au 5e jour;
5 traitées au 6e jour;
2 traitées au 8e jour;
1 traitée au 15e jour;
6 ne furent traitées qu'à leur entrée à l'hôpital, postérieurement au 20e jour et en pleines paralysies;
2 enfin furent traitées d'une manière dérisoire.

L'importance de la précocité du traitement peut donc être mise en évidence par les conclusions suivantes :

1° Des angines traitées correctement pendant les premières 48 heures, seules les angines très graves donneront des syndromes tardifs;

2° Le pronostic des syndromes malins tardifs survenant à la suite de ces angines n'est pas particulièrement grave;

3° Les angines communes sont d'autant plus susceptibles de donner un syndrome tardif qu'elles ont été traitées plus tardivement.

Notion du 50e jour. — Mézard a voulu avant tout mettre en évidence dans sa description du syndrome tardif de la diphtérie, la notion du 50e jour : cette date serait celle d'une véritable crise annonciatrice de la guérison du syndrome.

Pour lui, un malade qui atteindrait le 52e jour serait pratiquement sauvé. Il admet que les paralysies puissent continuer à évoluer, mais *la mort ne serait plus à craindre*. C'est là, nous dit-il, une notion empirique, transmise de bouche en bouche par le personnel surveillant des salles de diphtérie de l'Hôpital Bretonneau. Mézard se contente d'apporter les faits sans en chercher l'explication. Il n'a pas trouvé, dans la littérature, de mort après le 52e jour et, sans en nier d'ailleurs la possibilité, il fait remarquer que ses observations sont des cas « traités » dès leur arrivée certes, c'est-

à-dire quelquefois tardivement, mais enfin cas traités par le sérum. Il admet aussi l'hypothèse que des sujets non traités puissent ne pas se comporter comme des sujets traités.

De nombreux classiques, Lereboullet, Bezançon, avaient déjà affirmé que les accidents graves ne se voyaient guère que jusque vers la 6e ou 8e semaine, soit du 42e au 56e jour environ. Déjà plus précis, les Américains Schwentker et Noël avaient parlé de possibilité de mort tardive jusqu'au 47e et même 50e jour. Cependant, la précision apportée par Mézard fut considérée comme de grande importance et unanimement admise. Partout, en présence d'un syndrome malin tardif, la venue du 52e jour était attendue avec anxiété.

En 1938, Ho-Ta-Khanh confirmait l'exactitude de cette notion, n'ayant, pour sa part, jamais vu ni jamais trouvé dans la littérature de cas de mort plus tardive. Cependant, dès 1937, Fontan et Dupin avaient publié l'observation d'un cas mortel au 53e jour.

Et, par la suite, P. Giraud, Provansal et Lombroso publièrent 3 cas de diphtérie prolongés au-delà des limites classiques et terminés, 2 par la mort le 54e et le 60e jour, et le dernier favorablement, mais après aggravation des troubles jusqu'au 54e jour. Ils concluent : « Si, dans la très grande majorité des cas, le 52e jour constitue la limite d'évolution du syndrome tardif, après laquelle celui-ci aboutit, en règle, à une guérison rapide, il y a des cas non exceptionnels, où la malignité peut s'aggraver après cette date et entraîner la mort du sujet. » C'était la même conclusion que formulaient notre Maître le Professeur Damade et Lavignolle, dans le *Journal de médecine de Bordeaux* des 15-30 mars 1943, en publiant l'observation de mort au 78e jour du nommé Herr..., observation que nous avons rapportée ici.

Dans sa thèse, Mouliès affirme avoir observé plusieurs cas mortels aux environs du 58e jour. Janbon en a vu 3 : le premier, au 53e jour; le deuxième, au 59e jour; le troisième, au 63e jour. Janette-Walen et Chalier en ont observé également chacun 1 cas : l'un au 59e jour, l'autre au 68e jour. Par

ailleurs, 8 de nos observations viennent infirmer les conclusions de Grenet et Mézard. En effet, nous rapportons 6 cas de mort :

au 78e jour (obs. X);
au 68e jour (obs. XI);
au 65e jour (obs. IX);
au 60e jour (obs. VIII);
au 57e jour (obs. VII);
au 54e jour (obs. VI),

et 2 cas de survie (obs. I et II), dont les symptômes de malignité extrêmement inquiétants ont évolué bien après la fatidique limite.

Quelques événements particuliers peuvent-ils avoir provoqué cette évolution anormale ? L'hypothèse avancée par Mézard d'une évolution différente chez les sujets non traités ne peut être retenue. 2 seulement de nos 7 malades n'ont été traités qu'à une période où la toxine était manifestement fixée : après l'apparition des paralysies; 5 autres, ainsi que les 3 malades de P. Giraud, Provansal et Lombroso, avaient, eux, reçu un traitement sérothérapique correct.

Nous avons pensé que l'évolution pourrait être différente suivant l'âge des malades. En effet, toutes nos observations, sauf une, portent sur des adultes, mais le seul cas que nous ayions observé chez un enfant s'est terminé au 54e jour, et les 3 cas des auteurs marseillais concernent, eux aussi, des enfants de 4 ans 1/2, 6 et 14 ans.

Force nous est donc de contester la valeur de la règle établie par Mézard, puisque, sur nos 12 cas, 8 cas n'y ont pas obéi. Un malade qui atteint le 52e jour n'est pas forcément sauvé, mais nous pensons cependant que chaque jour gagné lui procure de nouvelles chances de guérison.

Crise du 50e jour. — La crise du 50e jour est également un point sur lequel les opinions actuellement admises nous semblent sujettes à discussion.

C'est Mézard qui en a donné la première description, insis-

tant sur « la transformation évidente » de l'état général, la disparition de « la tendance syncopale », « la diminution du nasonnement, du reflux et des diverses paralysies » en l'espace de vingt-quatre heures. Le mot de crise nous paraît trop caractéristique en même temps que trop imagé pour pouvoir être appliqué au décours du syndrome tardif.

Ho-Ta-Khanh, d'ailleurs, ne l'emploie pas et se contente de signaler que « la guérison est rapide en règle générale, mais que, dans les formes graves, l'état général reste alarmant pendant une dizaine de jours encore ». Ce sont là exactement les termes qui conviennent à cette amélioration qui, plus que l'augmentation de la diurèse et de la tension artérielle, est reconnaissable au facies, à l'habitus du malade.

Enfin, la date du 50e jour nous semble discutable au même titre que celle du 52e jour. Ho-Ta-Khanh lui-même, qui reconnaît la règle du 52e jour, a vu un syndrome tardif évoluer gravement encore au 53e jour et ne s'améliorer qu'au 55e jour (obs. XLVI). A noter que, dans certains cas, l'amélioration peut se produire plus précocement vers le 46e jour environ.

Gravité du syndrome. — Classiquement, sous l'influence de Mézard, le syndrome malin tardif n'est pas considéré comme très grave; « le plus souvent, les enfants échappent à la mort et la guérison survient », et les cas mortels sont « heureusement assez rares ».

Le Professeur Damade, dans ses cliniques, affirme, au contraire, la gravité considérable du syndrome malin tardif, plus grave encore, dit-il, que le syndrome de Marfan, parce que nous sommes beaucoup plus désarmés contre lui au point de vue thérapeutique. L'opinion de Mézard se justifie, d'ailleurs, si l'on s'en réfère à ses statistiques, puisque, sur 37 observations, il ne trouve que 3 décès, soit 8 p. 100. Faye, dans sa thèse sur les paralysies diphtériques, rapporte 17 morts sur 35 cas de syndrome tardif, soit 49 p. 100. Ho-Ta-Khanh, pour sa part, trouve 13 décès pour 19 cas observés, c'est-à-dire 69 p. 100. Et, dans le Service du Professeur Damade, nous relevons une mortalité de 75 p. 100.

Or, tous ces syndromes sont survenus dans des conditions à peu près identiques. La thérapeutique ne varia jamais beaucoup suivant les différents auteurs; elle ne peut, d'ailleurs, jamais être que symptomatique. Comment expliquer les variations considérables de ces chiffres, en particulier de ceux que donne Mézard ? Nous n'en voyons la possibilité qu'en contestant à certaines observations de celui-ci la qualité de syndrome malin. Peut-on, en effet, appeler logiquement malin un syndrome dont la mortalité est d'environ 8 p. 100 ? Assurément, non. Classiquement et selon la définition même de Mézard, on entend par là un ensemble de symptômes fait de paralysies et de signes généraux de haute gravité. Nous estimons que beaucoup des observations qu'il rapporte ne répondent pas à cette définition.

Ainsi en est-il des observations III, IV, VI (dont Faye et Ho-Ta-Khanh ont relevé avant nous combien elles étaient peu caractéristiques), XI et XII, et de celles qu'il groupe lui-même sous le nom de « formes frustes » au nombre de 7, et où tous « les signes généraux graves » se réduisent à un ou deux crochets fébriles, un peu d'albuminurie, quelquefois même un ou deux vomissements ou une pâleur anormale. Telle cette observation XVII : « Be... (Mad.), 5 ans 1/2. Entre au 3e jour d'un croup. Tubage. Albuminurie. Sérum, 500 cm³. Très bon état général par la suite. Pas de paralysies. On juge inutile de faire de la strychnine. Vomissements les 49e et 50e jours. Résumé : vomissements tardifs. »

Sans vouloir préjuger de la pathogénie de ces légers symptômes, nous croyons cependant qu'*ils ne doivent pas entrer dans le cadre du syndrome malin tardif*. Certes, il est difficile de leur donner une identité nosologique spéciale, puisque l'on ne peut, à aucun moment, même après le 52e jour, préjuger de leur évolution future, le véritable syndrome malin pouvant commencer insidieusement. Mais il nous paraît inexact de grouper sous la même étiquette un diphtérique qui nasonne et présente seulement un vomissement le 49e jour et les grands malades paralysés, aphones, angois-

sés, véritables « loques ballantes » au fond de leur lit. Le syndrome malin tardif, s'il n'est pas fait de signes spécifiques, s'il présente des degrés de gravité variables, réalise cependant un aspect assez caractéristique pour que le clinicien puisse, à coup sûr, en affirmer le diagnostic. Si on l'étend à des formes frustes, ce n'est plus alors un syndrome *malin*.

Conclusion. — Fait d'un ensemble de signes généraux graves et de paralysies pouvant se localiser, quoique avec une fréquence variable, sur tous les muscles de l'organisme, la gravité du syndrome malin est en rapport, non pas avec la généralisation des paralysies, mais bien avec leur intensité au niveau du voile du palais et des cordes vocales. De plus, si la gravité ou le type de l'angine prédispose au syndrome malin, un autre facteur, le retard apporté au traitement, n'en a pas moins d'importance. Enfin, chaque jour gagné par le malade augmente ses chances de guérison, mais le 52e jour ne peut nullement être considéré comme un cap à franchir, après lequel la guérison est assurée.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Si le nombre des cas de publication du syndrome malin tardif est actuellement assez grand, il est curieux de constater le peu d'examens anatomo-pathologiques qui ont été rapportés. Il semble bien pourtant que ce soit là la seule base d'édification d'une théorie pathogénique solide de ces accidents tardifs, qui demeurent encore bien obscurs et, partant, bien discutés.

Si Mézard, Mlle Ladet, Ho-Ta-Khanh, ont, les uns et les autres, rapporté deux ou trois autopsies, elles furent, à peu près toutes, extrêmement incomplètes, soit que manque l'examen du système nerveux ou, même, la totalité de l'examen histologique. Il a pu être pratiqué, dans le Service de clinique des maladies infectieuses, 6 autopsies, dont 4 des plus complètes. C'est là un travail original et d'autant plus intéressant que plusieurs des lésions que nous avons constamment observées n'avaient pas été décrites par les auteurs précédents. Nous croyons que ces recherches au niveau du système nerveux, particulièrement négligé malgré son importance, ont un grand intérêt, et nous avons été heureux de constater que les lésions correspondaient à celles observées par Debré, Lhermitte et Uhry, après leur expérimentation sur le cobaye en collaboration avec Ramon.

Nous passerons rapidement dans notre exposé sur les constatations de l'autopsie proprement dite, pour insister ensuite plus longuement sur les lésions microscopiques des viscères, du système nerveux central, et, enfin, des nerfs périphériques.

Lésions macroscopiques.

Elles ne présentent rien de très particulier et se résument dans *l'hyperémie généralisée de tous les organes*, corollaire vraisemblablement de la pâleur qui est celle du sujet depuis le début de sa maladie.

On est frappé, dès l'ouverture de la cavité abdominale, par la congestion intense de tous les viscères, qui sont rouge foncé. Le tube digestif lui-même, ordinairement d'un blanc rosé ou bleuâtre, participe à cette congestion, et l'iléon, sans atteindre à la coloration rouge foncé des autres organes, est cependant d'une teinte lilas, sur laquelle on voit souvent se surajouter, en certains endroits, un piqueté hémorragique.

De même, la cavité thoracique montre des poumons d'aspect rouge vif ou foncé avec, par places, de petites plaques cyanotiques, traduisant la présence d'un infarctus superficiel.

Enfin, le cerveau, légèrement œdématié, participe, quoique à un degré moindre, à cet état. Il présente, plus ou moins accentuée, la classique coloration « hortensia » et une vasodilatation importante.

Cette congestion généralisée, qui est d'ailleurs plus le fait des suites des affections malignes que du syndrome tardif de diphtérie, ayant été signalée, nous allons rapidement décrire l'état de chaque organe, abdominal et thoracique, en particulier.

Foie. — Parmi les viscères, sa couleur est particulièrement sombre, aussi foncée que du sang veineux. Il n'est en général, contrairement à ce que l'on a souvent dit, que légèrement augmenté de volume, mais, à la coupe, il se montre gorgé de sang.

Rate. — Elle ne présente rien d'anormal en dehors de sa congestion. Pas d'augmentation ou augmentation très légère de volume.

Estomac. — Il présente une muqueuse macroscopiquement atteinte par plaques de piquetés hémorragiques, quelquefois même de véritables suffusions sanguines.

Mésentère. — A son niveau, on note l'augmentation de volume des ganglions du mésentère, gros comme un pois environ, rouges et congestifs. Nous avons retrouvé, les deux fois où nous l'avons cherchée, cette lésion que Mlle Ladet a observée constamment dans ses autopsies.

Pancréas. — Il participe à la congestion sans aucun aspect anormal.

Reins. — Ils sont particulièrement foncés, comme le foie. Durs à la palpation, nous les avons souvent trouvés de volume normal ou seulement très légèrement hypertrophiés.

Surrénales. — Par contre, elles sont toujours macroscopiquement normales, aussi bien comme taille que comme aspect. Nous ne les avons pas vues participer à la congestion générale, difficile à apprécier chez elles d'ailleurs.

Du côté du thorax, les *poumons*, comme nous l'avons déjà dit, sont le siège d'une congestion intense. Particulièrement crépitants quand on empaume leur masse, ils surnagent facilement dans l'eau. A la coupe, lorsqu'on les exprime, il sourd une sérosité œdémateuse sanguinolente considérable. Dans la corticalité surtout, on observe des zones plus ou moins étendues d'infarcissement.

Cœur. — Ordinairement dur et bien contracté, nous l'avons vu une fois mou et s'étalant sur la table d'autopsie. De coloration normale, il ne présente à la coupe aucune autre modification.

Ainsi, rien de spécifique ne ressort de l'autopsie, comme c'est souvent le cas dans les maladies infectieuses, et le seul fait marquant par sa constance est cette congestion intense de tous les organes profonds.

Lésions microscopiques des viscères.

Le microscope va nous permettre de voir des lésions très diverses ou de constater l'intégrité anatomique de certains organes. Si nous retrouvons, sur la plupart de nos coupes, une vaso-dilatation importante avec les conséquences qu'elle peut entraîner (suffusion hémorragique, lésion des endothéliums, etc.), on observe aussi des lésions parenchymateuses, témoignage vraisemblablement de l'imprégnation toxique.

Foie. — Il est remarquable, dans une affection aussi complexe et d'aussi longue durée, de constater la régularité avec laquelle se retrouvent, au niveau du foie, des lésions à peu près constantes et qui ne varient guère que par leur intensité.

Nous retrouvons, tout d'abord, la *vaso-dilatation des capillaires*, qui, suivant son importance, peut respecter l'organisation des travées, les écarter ou, à un stade ultime, provoquer leur disjonction complète.

On note ensuite une *sclérose collagène*, plus ou moins accentuée, périlobulaire et quelquefois même intralobulaire.

La *dégénérescence de la cellule hépatique* est le troisième fait constant. Suivant le sujet et quelquefois même les différentes coupes d'un même organe, on peut en suivre les diverses phases. Au début, on voit un noyau atrophié, pâle, et un cytoplasme qui a tendance à se vacuoliser. Puis apparaissent progressivement des gouttelettes lipidiques, qui aboutissent à la dégénérescence graisseuse que nous avons observée dans 4 observations sur 5.

Enfin, l'*hypertrophie des cellules de Küppfer*, prouvant la réaction du système réticulo-endothélial, est intéressante à noter. Lorsque la cellule n'est pas hypertrophiée, elle est cependant beaucoup plus facile à voir que d'ordinaire, grâce à une sorte de surcharge du noyau. Les cellules parfois encore peuvent être déformées.

Reins. — Graves et intéressantes sont également les lésions histologiques des reins. On y retrouve toujours une vaso-dilatation plus ou moins importante des capillaires.

La *sclérose* n'est pas aussi constante qu'au niveau du foie, mais on en observe souvent autour de la capsule de Bowmann.

Quant aux *glomérules*, ils sont, soit le plus souvent turgescents, collant contre la capsule de Bowmann, soit au contraire atrophiés avec cellules en dégénérescence vacuolaire, et, dans ce cas, un exsudat albumineux est trouvé entre le peloton vasculaire et la capsule.

Les lésions les plus constantes portent sur les *tubes contournés* en dégénérescence granuleuse, qui s'opposent aux tubes urinifères, dont les cellules ne sont pas lésées. L'ensemble de ces lésions constitue donc une *néphrite glomérulaire et épithéliale*.

Enfin, il n'est pas rare de trouver, disséminés dans le parenchyme, des nodules infectieux, constitués par des cellules lymphomonocytiques.

Surrénales. — Contrairement à ce que l'on observe dans la plupart des syndromes malins et à ce qu'ont tendance à décrire les auteurs, nous n'avons jamais trouvé de lésions graves et dégénératives des cellules de la surrénale. Ho-Ta-Khanh affirme l'intégrité absolue de ces glandes. Des deux surrénales qu'elle a examinées, Mlle Ladet n'a trouvé qu'une vaso-dilatation importante très localisée en un point du cortex.

Pour notre part, chaque fois que nous avons examiné des surrénales qui n'avaient pas encore subi d'altérations cadavériques (on sait combien cette glande, en particulier la médullaire, y est sensible), nous avons noté des lésions semblables. Il existe une vaso-dilatation importante des capillaires, mais, fait à noter, sans foyer hémorragique. De plus, l'architecture de la glande est toujours conservée, et *l'on n'observe pas de lésions cellulaires*.

Enfin, il existe une hyperplasie du tissu collagène, en particulier de celui qui entoure les vaisseaux.

Cet examen à peu près négatif est d'autant plus intéressant

que, sous l'influence de Sergent et Bernard, l'insuffisance surrénale aiguë fut longtemps, et spécialement en France, rendue responsable de la malignité et de la mort. Cette insuffisance aiguë pourrait-elle survenir, sans que l'on observe, au niveau des cellules, la moindre anomalie ? Il est improbable que la mort se produise sous l'influence de la défaillance d'un organe qui est parmi les moins lésés de tous ceux que nous avons observés.

Pancréas. — Nous n'en avons pas examiné personnellement, mais il résulte des protocoles que nous avons lus qu'il était toujours normal.

Rate. — On y retrouve, au niveau de la pulpe rouge, une vaso-dilatation importante, allant jusqu'à la formation de petites nappes hémorragiques. De plus, on observe ici encore une sclérose collagène considérable, aussi bien au niveau de la capsule qu'autour des vaisseaux et même à l'intérieur du parenchyme. Cette réticulo-fibrose est la lésion prédominante et constante. En effet, au niveau de la pulpe blanche, les lésions sont minimes et sans spécificité, les corpuscules de Malpighi sont, le plus souvent, normaux et quelquefois légèrement atrophiés.

A noter enfin que jamais nous n'avons retrouvé de nodules infectieux.

Myocarde. — Il est également très touché. Une seule de nos observations ne signale aucune altération fibrillaire ni interstitielle. Les lésions de sclérose modérées, sous forme de faisceaux de fibres collagènes dissociant les fibres cardiaques, sont moins constantes et moins importantes qu'en certains organes comme le foie. La vaso-dilatation se retrouve ici comme partout, mais elle n'est pas particulièrement intense. Quant à la fibre proprement dite, les noyaux en sont très irréguliers, tantôt très augmentés de volume, tantôt, au contraire, complètement atrophiés. *La striation est toujours touchée*, parfois légèrement en certains points, souvent da-

vantage et même disparue en un point voisin. Enfin, il n'est pas rare de trouver des traces d'infarctus, qui ont détruit tout le parenchyme d'une région.

Péricarde. — Il ne présente d'autre anomalie que la vasodilatation.

Poumons. — Ils ne montrent pas de lésions caractéristiques. Nous n'insistons pas sur les lésions de broncho-pneumonie observées assez souvent. Ce qui domine sont des zones d'œdème abondant, qui, en de nombreux points, dissocient les alvéoles. A un degré plus considérable, le parenchyme peut être même remplacé par de véritables nappes de cet œdème, parsemé de débris cellulaires, de fragments de bronche. Lorsqu'elles sont respectées, les cloisons alvéolaires sont très épaissies par suite de la congestion des vaisseaux. Ces lésions ne sont pas comparables à des lésions d'œdème aigu; il s'agit plutôt d'œdème subaigu avec infection secondaire. A noter qu'à côté des zones où les lésions sont considérables, il en est d'autres qui sont à peu près intactes. De plus, la sclérose est moins souvent observée au niveau des poumons que dans les autres organes. Enfin, la présence d'infarctus, comme au niveau du cœur, n'est pas rare. Il importe de remarquer que, si des lésions de sclérose ont été souvent observées dans les examens histologiques, il s'agissait, dans la plupart des cas, de sujets d'un certain âge.

Lésions microscopiques du système nerveux central.

Tous nos examens des centres nerveux ont été pratiqués sur des sujets, chez qui un liquide conservateur avait été injecté dans les espaces arachnoïdiens, quelques heures au plus après le décès. Nous avons employé chaque fois une cinquantaine de centimètres cubes de formol à 10 p. 100, injectés après effondrement des lames ethmoïdales. La fixation des pièces fut assurée également, soit par une solution

semblable de formol à 10 p. 100, soit, pour certaines colorations spéciales où le formol prolongé rend la coloration difficile, par de l'alcool. De nombreuses colorations ont été employées pour chaque pièce : l'hématéine-éosine safran ou le trichrome de Masson pour découvrir l'hyperplasie collagène. Puis, nous nous sommes servi de colorations spécifiques des éléments que nous recherchions, à savoir : la coloration de Nissl pour voir l'état des corps de Nissl; la coloration primitive de Weigert-Pal ou celle de Loyez, qui n'en est qu'une légère modification, pour observer les gaines de myéline; celle de Bielchowski pour étudier l'état des cylindraxes.

De plus, il a paru intéressant de rechercher par la méthode d'Hortéga s'il n'y avait pas de modifications névrogliques. N'en ayant jamais observé au cours de nos premiers examens, nous nous sommes abstenu de cette recherche par la suite.

Malgré ces diverses techniques, nous n'avons pu mettre en évidence des lésions dégénératives au niveau du système nerveux central.

Nos examens ont porté sur le cerveau, le diencéphale, la protubérance, le bulbe, le cervelet et la moelle à diverses hauteurs et même sur les méninges. Il est tout à fait inutile de reprendre en détail chacun de ces examens qui se sont révélés semblables dans les divers segments, avec de simples variations de l'intensité suivant la hauteur. Jamais nous n'avons observé de dégénérescence cellulaire, cytoplasme du noyau, ni même de déformation; jamais nous n'avons vu d'altération de la gaine de myéline ou des fibres nerveuses.

Il n'existe que trois phénomènes pathologiques :

la vaso-dilatation;
l'œdème;
l'anomalie des corps de Nissl.

La *vaso-dilatation* est modérée, moins importante qu'au niveau des viscères. Variable suivant les sujets, elle est parfois extrêmement discrète. C'est au niveau du diencéphale (où se trouvent les centres neuro-végétatifs) et de la protubé-

rance qu'elle est la plus importante, tandis qu'elle est modérée au niveau de la zone de Rolando, encore plus discrète à hauteur du bulbe et de la moelle, exceptionnelle dans le cervelet. Il semble peu contestable que cette vaso-dilatation cérébrale existe au même titre que celle des autres organes du corps.

L'*œdème* se trouve représenté par trois aspects : *a*) l'augmentation de l'espace clair périvasculaire; *b*) la présence d'un espace clair péricellulaire; ces espaces peuvent être, les uns et les autres, plus ou moins imprégnés de sérosité albumineuse; *c*) une sorte de dissociation de la trame névroglique, qui donne un aspect effiloché. En général : l'œdème semble à peu près corollaire de la vaso-dilatation, bien qu'on le rencontre moins souvent qu'elle. C'est également au niveau du diencéphale et de la protubérance que l'on trouve son maximum d'intensité. Tenant compte des remarques de Tardieu dans son beau travail sur *Le coma*, nous n'avons porté le diagnostic d'œdème que sur des préparations fixées au formol.

L'*anomalie des corps de Nissl* : le plus souvent normaux, ils peuvent se présenter tantôt poussiéreux et pâles, tantôt en dissolution partielle, qui n'occupe même pas la totalité d'une cellule. C'est encore au niveau des cellules du diencéphale que cet aspect se retrouve avec le plus de netteté.

Lésions microscopiques du système nerveux périphérique.

Chaque fois que cela fut possible, nous avons prélevé sur nos sujets un nerf des membres inférieurs et un nerf des membres supérieurs, le phrénique et le pneumogastrique. Connaissant, au niveau des membres, l'intensité de la paralysie au moment de la mort, nous avons pu constater que l'importance des lésions correspondait à la gravité clinique : lésions faibles pour des paralysies légères, lésions très importantes pour des paralysies graves. Quel que soit le nerf

examiné : sciatique, crural, médian, pneumogastrique, les lésions étaient superposables et ne variaient que par leur intensité.

En 1933, Ramon, Debré, Uhry, sont arrivés, grâce à une toxine légèrement formolée, à reproduire chez l'animal des paralysies diphtériques, dont l'allure clinique et l'évolution ressemblaient de très près aux faits observés en clinique humaine.

Suivant la dose injectée, ils provoquent, ou bien une paralysie localisée apparaissant après une longue incubation, rétrocédant et finissant par guérir, ou bien une paralysie généralisée, qui peut guérir également ou se terminer par la mort, après des accidents cardio-respiratoires. On voit combien l'analogie est proche de la clinique humaine. Sacrifiant les cobayes inoculés à divers stades de la paralysie extensive, ils constatèrent qu'il n'y avait de lésions nerveuses qu'au niveau des segments paralysés et que l'intensité de ces lésions était en rapport avec celle de la paralysie. On comprendra tout l'intérêt de cette notion, quand on saura que l'examen histologique des nerfs de ces cobayes, pratiqué par Lhermitte, a permis d'observer des lésions absolument superposables à celles qui ont été observées chez les 6 sujets dont nous rapportons l'observation.

Description des lésions. — Nous n'avons jamais examiné un nerf quelconque d'un sujet mort de syndrome malin tardif qui soit absolument intact lorsque ce nerf commande un territoire paralysé. Ces constatations vont à l'encontre de celles de Mlle Ladet, qui dit que, dans le syndrome malin, au niveau du système nerveux comme au niveau des autres viscères, les lésions sont d'ordre vasculaire et les modifications parenchymateuses discrètes et secondaires.

Nous passerons rapidement sur l'*infiltration collagène*, qui n'est pas constante. Cependant, on peut voir cette substance amorphe agencée en véritables faisceaux, qui dissocient absolument les neuro-fibrilles. A un stade plus avancé, elle

peut remplacer complètement le tissu nerveux. On en retrouve également dans l'adventice des artérioles qu'elle épaissit.

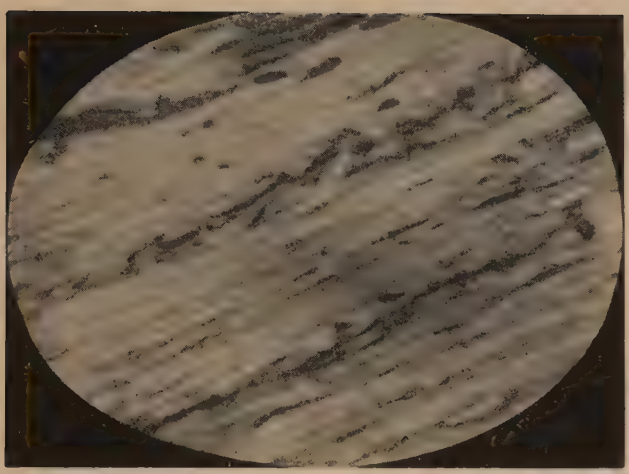
On observe encore, au niveau des troncs nerveux, une *vaso-dilatation* moins constante qu'au niveau des autres organes. Elle reste toujours assez modérée, mais il est fréquent qu'il s'y surajoute un gonflement, un *épaississement des endothéliums*.

Au niveau de la gaine de Schwann, il existe une multiplication importante des noyaux. En même temps, on constate une irrégularité de leur volume et de leur forme : les uns globuleux, les autres fusiformes, presque toujours hypertrophiés. Certains sont même en pycnose ou difficiles à colorer. Nous insistons sur la fréquence de ces lésions, qui sont probablement le premier témoignage histologique de l'atteinte du nerf.

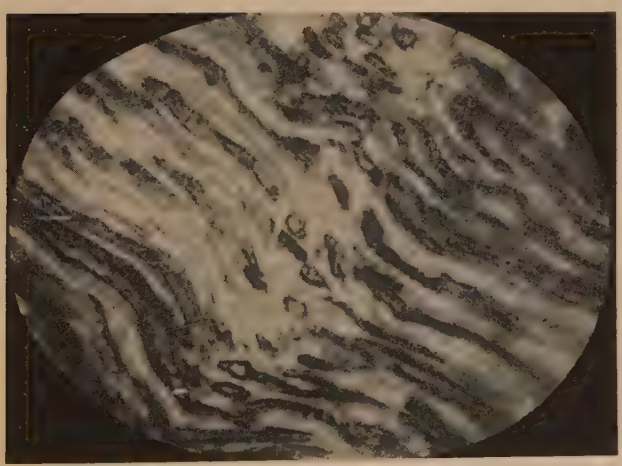
Mais les lésions les plus intéressantes et les plus typiques portent sur la *gaine de myéline*, dont on peut suivre toutes les étapes de l'altération. En un premier stade, elles se montrent inégales, puis bientôt gonflées et tuméfiées par places. Ensuite, la gaine devient granuleuse et apparaissent des vacuoles. Elle a alors tendance à se vider de son contenu et à s'amincir en certains points, ce qui lui donne un aspect irrégulier, moniliforme, parfois même filiforme. Enfin, à un point extrême, la myéline a, sur une certaine longueur, complètement disparu.

Les *cylindraxes*, eux aussi, participent à la dégénérescence générale du nerf, mais ils semblent n'être touchés que postérieurement à la gaine de myéline. En général, lorsque celle-ci est peu lésée, le cylindraxe est encore intact et ses lésions consistent d'abord en une irrégularité du calibre avec des segments épaissis et d'autres amincis. Ce n'est que plus tard qu'aux points rétrécis se produisent une véritable section et un tronçonnement de ces cylindraxes, qui parfois disparaissent sur des longueurs considérables.

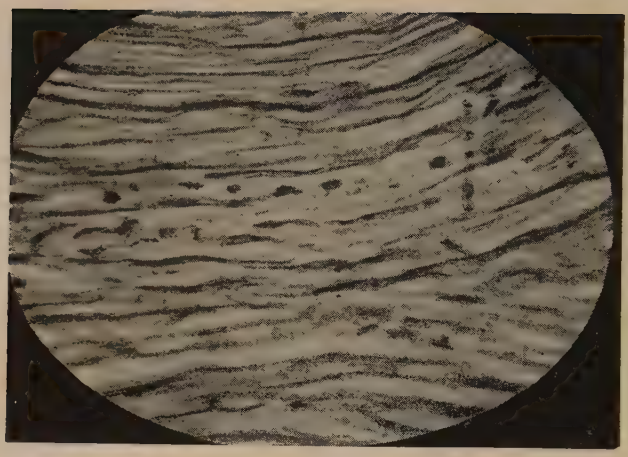
Ce triple aspect de la gaine de Schwann, de la myéline et



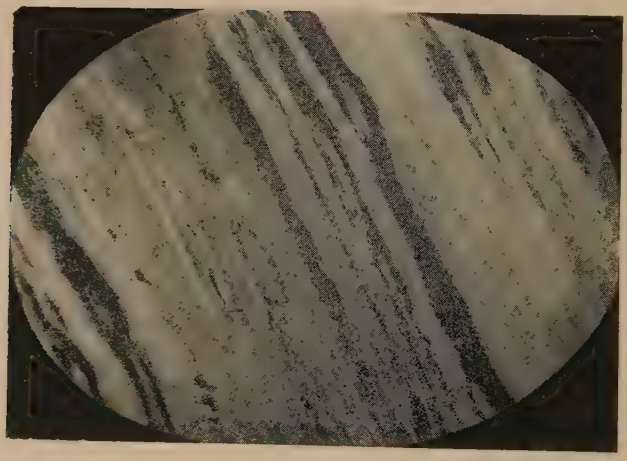
Obs. V. — *Pneumogastrique : Weigert-Pal.*
On voit l'altération extrême. l'irrégularité,
le tronçonnement des gaines de myéline.



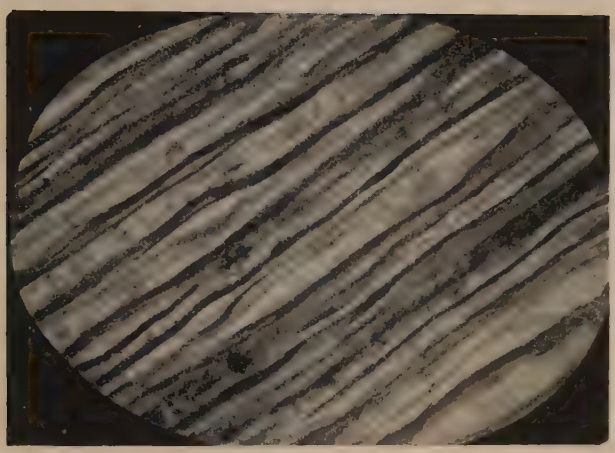
Obs. VI. — *Pneumogastrique : Weigert-Pal.*
Segmentation des gaines de myéline, bien colorées, mais irrégulières.



Obs. VII. — *Pneumogastrique : Bielchowski.*
Irrégularité et segmentation des cylindraxes
dans une gaine de myéline tuméfiée.

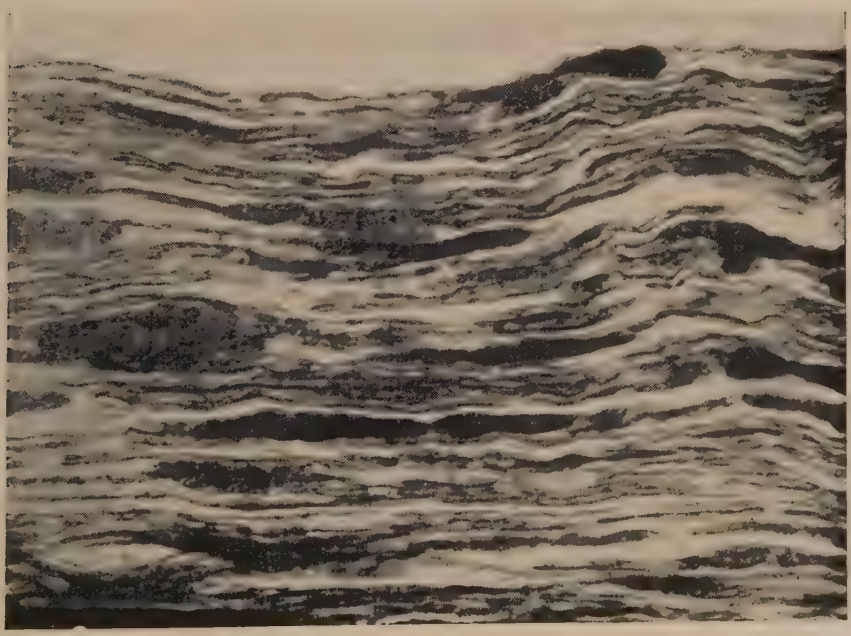


Obs. VIII. — *Pneumogastrique : Weigert-Pal.*
Irrégularité de coloration et de forme des gaines de myéline,
en certains points presque disparues.



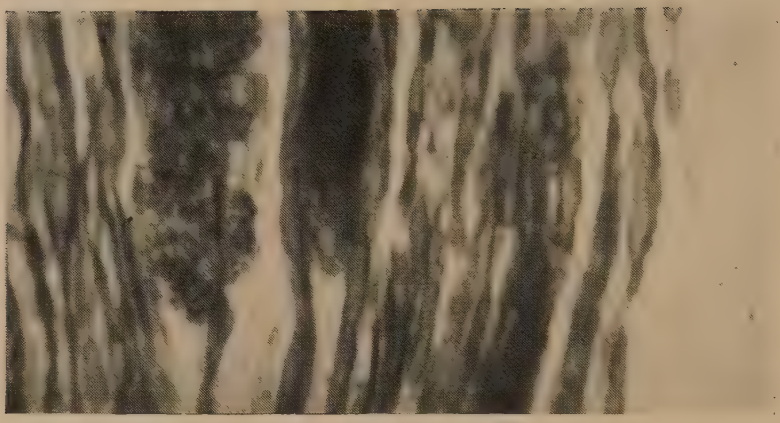
Obs. VIII. — *Pneumogastrique : Bielchowski.*

On remarque l'inégalité de calibre des cylindraxes et en certains points leur tronçonnement au milieu d'une gaine de myéline tuméfiée.

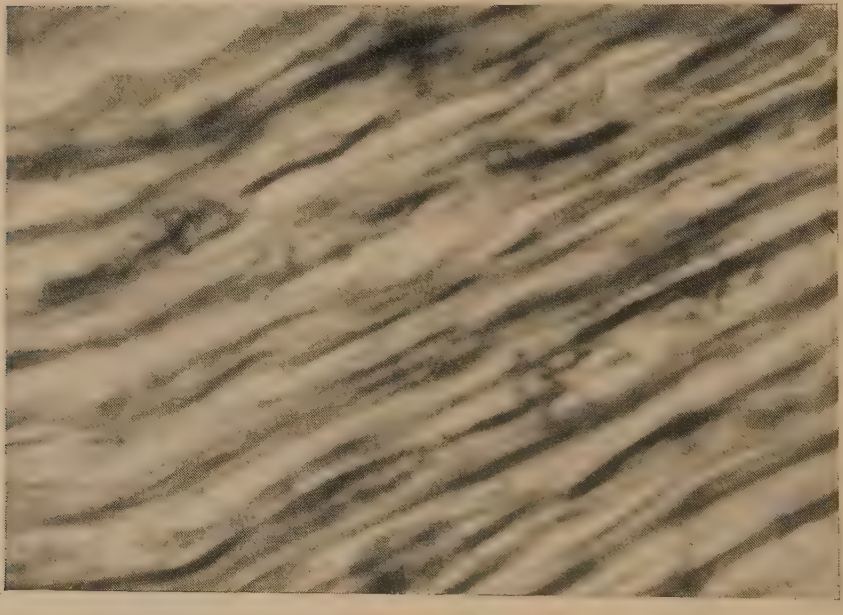


Obs. X. — *Pneumogastrique : Weigert-Pal.*

Noter l'irrégularité de la myéline peu homogène, granuleuse, parfois moniliforme.



Obs. X. — *Pneumogastrique : Weigert-Pal.*
Tuméfaction de la myéline presque disparue en certains points, segmentation des gaines.



Obs. X. — *Sciatique : Bielchowski.*
Remarquer l'irrégularité des cylindraxes tuméfiés, et même sectionnés.

des cylindraxes est remarquable par l'analogie qu'il présente avec la dégénérescence wallérienne, ce que Cajal a appelé la cage de digestion.

Nous voulons rapprocher ces lésions de celles observées sur le cobaye par Lhermitte, dans les conditions que nous avons exposées.

Après inoculation des 6 cobayes, avec sa technique spéciale, Lhermitte les sacrifia les uns après les autres à des dates variables :

Le cobaye 1 fut sacrifié 10 jours après l'injection, avant toute paralysie; les fibres nerveuses se montraient intactes.

Le cobaye 2 fut sacrifié 17 jours après l'injection et, sans paralysie; il ne montra, lui non plus, aucune lésion histologique de ses fibres nerveuses.

Le cobaye 3 fut sacrifié 15 jours après l'inoculation, 2 jours par conséquent avant le précédent, mais il présentait déjà une parésie de la patte postérieure droite. Or, l'histologie montra, au niveau du sciatique droit, quelques cylindraxes dégénérés et une myéline granuleuse. Tous les autres nerfs étaient intacts.

Le cobaye 4 fut sacrifié alors qu'il présentait une paralysie du train postérieur en voie d'extension, et l'on nota des fibres nerveuses dégénérées en assez grand nombre au niveau des sciatiques, gros blocs granuleux au niveau des gaines de myéline et cylindraxes disparus. Les nerfs des pattes antérieures étaient indemnes.

Le cobaye 5 meurt de paralysies généralisées le 26e jour. Au niveau des sciatiques, on observe que presque tous les cylindraxes sont détruits et les gaines de myéline vides. Les cylindraxes restants sont très fins et morcelés et les gaines remplies de poussière noire. Les nerfs des pattes antérieures sont presque intacts, mis à part quelques légers renflements cylindraxiles.

Le cobaye 6 meurt de paralysies généralisées avec troubles cardio-respiratoires. Les sciatiques montrent des cylindraxes irréguliers, tronçonnés, dont les gaines de myéline sont

vides ou bourrées de corps granuleux. Prolifération des cellules de la gaine de Schwann. Les nerfs des pattes antérieures montrent des lésions moins nettes; quelques fibres sont même encore intactes.

Lésions du sympathique. — Nous n'avons pu pratiquer aucun examen à ce niveau. Les descriptions sont d'ailleurs très rares dans la littérature, et nous n'en connaissons que 2 dues à Mlle Ladet, mais on a vu que nous n'étions pas d'accord avec cet auteur au sujet des autres examens du système nerveux. Elle trouve cependant des neuro-fibrilles de calibre irrégulier et, par place, des gonflements de la gaine de myéline, outre la vaso-dilatation et l'œdème. Ces lésions n'ont rien de spécifique et leur intensité semble bien moindre que celle que nous avons observée, pour notre part, au niveau du pneumogastrique et des nerfs périphériques.

Conclusion. — Macroscopiquement, les lésions se réduisent à une vaso-dilatation généralisée et intense, pouvant aller jusqu'à la production d'infarctus. Microscopiquement, on retrouve dans les viscères de la vaso-dilatation et un certain degré de dégénérescence cellulaire, et l'on observe, au niveau des nerfs périphériques, des gaines de Schwann, de la myéline et des cylindraxes, des lésions très importantes et en rapport avec l'intensité de la paralysie.

PATHOGENIE

Le problème pathogénique est, au premier abord, d'une difficulté extrême, étant donné la multiplicité et la complexité des signes cliniques du syndrome malin tardif. Entre signes généraux, signes cardio-vasculaires, signes pulmonaires, signes nerveux, atteinte histologique hépatique, rénale, splénique, pulmonaire, cardiaque, nerveuse, comment discerner, à coup sûr, la cause de la mort ou même, tout simplement, de la malignité ? On s'explique aisément la multitude des théories émises, depuis cinquante ans, par les divers auteurs, théories que nous avons énumérées dans notre aperçu historique.

Le moment est venu de reprendre ces idées et de les passer au crible de la critique. Nous exposerons ensuite ce qui, à la lumière de notre observation clinique et de nos examens histo-pathologiques, paraît expliquer les troubles divers du syndrome malin tardif. Notons que nous laisserons volontairement de côté l'étude de la pathogénie des paralysies diphtériques, qui sort de notre sujet.

L'insuffisance surrénale. — On sait la vogue qu'a eue l'atteinte de ces glandes pour expliquer la malignité du syndrome et la rapidité de la mort. On la rendait responsable de l'asthénie, de l'hypotension, de la pâleur, des vomissements; l'amélioration de ces signes par l'opothérapie devait enfin entraîner la conviction.

Mais, assez rapidement, divers auteurs contestèrent la spécificité de l'action attribuée aux capsules surrénales. Il est, en effet, certain que, si l'altération de ces glandes pouvait, à la rigueur, expliquer certains troubles du syndrome, elle ne saurait le faire pour certains symptômes cardiaques ou pul-

monaires. De plus, histologiquement, nous n'avons jamais observé, à son niveau, de dégénérescence du parenchyme glandulaire. Les lésions, à proprement parler, y sont inexistantes et la très légère vaso-dilatation qu'on y observe est beaucoup moins importante que dans les autres organes abdominaux.

Reste la question des extraits surrénaux, dont l'action est parfois appréciable dans le syndrome tardif. Mais ces extraits, ou mieux encore, actuellement, l'hormone cortico-surrénale de synthèse, ne sont-ils pas favorablement employés pour des syndromes non surrénaux ? Leurs indications ne s'étendent-elles pas maintenant à tous les syndromes d'intoxication ou de moindre résistance de l'organisme, où une augmentation de l'apport surrénal ne pourra que renforcer l'action physiologique de cette glande, qui risque de ne pas suffire à une tâche devenue considérable, sans être défaillante pour cela ?

L'atteinte cardiaque. — Elle ne peut, non plus, expliquer l'ensemble des phénomènes pathologiques. Il n'est pas inutile de rappeler les diverses manifestations de cette atteinte : l'assourdissement des bruits, en particulier le premier, et le bruit de galop d'une part, les extrasystoles et l'arythmie d'autre part. On se souvient également de la fréquence de la syncope terminale, qui est la conclusion de la plupart des syndromes tardifs.

Il semble logique de croire à l'existence de deux sortes de lésions, les unes touchant le myocarde, les autres le tissu de conductibilité.

Myocarde. — Il est certain que son atteinte est un des éléments de gravité cardinaux du syndrome et que l'on retrouve presque toujours à son niveau de grosses lésions de myocardite fibrillaire et interstitielle. Ces lésions sont-elles assez intenses pour provoquer à elles seules un arrêt du cœur en une syncope mortelle ? Il est difficile de l'affirmer.

Remarquons que ces troubles myocardiques ne sont pas absolument constants. Nous avons vu mourir une malade (obs. V) qui, si elle avait eu une défaillance cardiaque précoce (bruit de galop vers le 12e jour), n'a présenté, durant l'évolution du syndrome malin tardif, que quelques extrasystoles. Cette inconstance suffit à faire penser que la défaillance myocardique seule ne peut être la cause de la malignité. Quant aux lésions dégénératives observées histologiquement, sont-elles primitives, c'est-à-dire dues à l'action directe de la toxine diphtérique sur la fibre, ou secondaires à des lésions de l'innervation cardiaque ? Nous admettons plus volontiers la seconde hypothèse. En effet, elles semblent beaucoup plus rares dans le syndrome secondaire de Marfan par exemple, où le myocarde a pourtant baigné intensément dans la toxine, mais où l'on ne note que de la vasodilatation et de l'œdème, à l'exclusion de toute dégénérescence fibrillaire, et où il n'y a pas de paralysie. Par contre, les lésions trouvées par Lhermitte à l'examen des muscles des cobayes morts de paralysies diphtériques : atrophies de certaines fibres, prolifération nucléaire, perte de la striation musculaire, correspondent, en tous points, aux lésions que nous observons couramment au niveau du myocarde. Or, ces atteintes histologiques n'existent chez les cobayes qu'au niveau des muscles paralysés et non sur les muscles sains. Ceci nous semble tout à fait conforme à l'hypothèse d'une myocardite secondaire à une névrite des filets nerveux moteurs cardiaques. Bien plus, il est probable que, si la myocardite était primitive, l'installation des troubles fonctionnels apparaîtrait toujours progressivement. Il n'en est rien : la défaillance du myocarde est bien souvent extrêmement brutale en quelques heures et globale, ce qui est encore en faveur d'une origine nerveuse.

Troubles de la conductibilité. — L'existence d'extrasystoles, d'arythmie, est un fait d'expérience incontestable. Ces troubles cliniques sont-ils vraiment causés par des lésions

du tissu nodal, faisceau de Hiss en particulier ? On pourrait le croire au premier abord, mais on sait que Price et Mackensie, malgré leurs nombreux examens, n'ont pas trouvé de lésions histologiques au niveau du nœud sino-auriculaire. Zadoc-Kahn, de ses études électrocardiographiques, tire la conclusion que ces troubles semblent traduire l'altération des fonctions cardiaques plutôt qu'une lésion du tissu conducteur. La tendance des auteurs modernes, et nous nous rallions tout à fait à leur avis, penche, pour expliquer ces troubles du rythme, vers des troubles banaux du myocarde indifférenciés, eux-mêmes d'origine nerveuse extrinsèque, ce qui nous ramène dans le cadre des myocardites franches que nous avons étudiées.

Bref, il est probable que la cause presque constante de la défaillance mortelle du myocarde est due, non pas à la déchéance fonctionnelle des fibres musculaires, mais à la suspension de l'influx qui les faisait mouvoir.

Atteinte rénale. — On a remarqué l'importance des lésions rénales que nous avons signalées, portant à la fois sur les glomérules et les tubes sécréteurs. D'autre part, on sait que, sous l'influence de Chalier et de son école, la théorie univoque de la rétention azotée fut longtemps en faveur pour expliquer les divers symptômes de la diphtérie maligne. Depuis, sous l'évidence des faits, cette opinion a beaucoup perdu de son prestige. Jamais, d'ailleurs, elle ne fut applicable au syndrome malin tardif, dans lequel nous ne connaissons pas de cas d'azotémie au-dessus de 0 g. 50, même chez les malades dont l'urée était montée au-dessus de 1 g. dans les premiers jours de l'angine.

Si les lésions histologiques sont graves, il est remarquable de constater que la diurèse reste bonne, contrairement à ce qui est généralement admis, tout au moins jusqu'à la période agonique, et que l'albuminurie ne dépasse jamais quelques centigrammes durant ce syndrome.

Aussi croyons-nous pouvoir dénier au rein toute participation à la malignité du syndrome tardif.

Atteinte hépatique. — Nous serons également bref. Aucun signe d'insuffisance hépatique aigu n'apparaît au cours du syndrome malin tardif. Les lésions observées sont, d'une part, les conséquences d'une vaso-dilatation intense et, d'autre part, la réaction d'un organe en lutte contre une toxi-infection prolongée : réaction accusée des cellules réticulo-endothéliales de Küppfer, dégénérescence graisseuse de quelques cellules hépatiques.

Théories nerveuses. — C'est sur elles que nous allons insister, car nous sommes persuadé que l'atteinte des nerfs peut expliquer la totalité des symptômes et que la mort est due à l'atteinte élective de certaines fibres nerveuses. En cela, nous rejoignons tout à fait l'opinion de Ho-Ta-Khanh, et nous nous éloignons de celle de Grenet et Mézard, lorsqu'ils affirment que « syndrome tardif et paralysies diphtériques généralisées sont deux groupes de phénomènes complètement indépendants ». En effet, les paralysies diphtériques à elles seules, malgré leur évolution discontinue, peuvent parfaitement provoquer la mort lorsqu'elles atteignent les nerfs primordiaux nécessaires à la vie.

De plus, nous avons déjà insisté sur le manque de précision de nombreuses observations contenues dans la thèse de Mézard, critique déjà faite par Ho-Ta-Khanh, particulièrement valable pour celles où il prétend démontrer l'indépendance des signes toxiques (obs. X, XI, XII, etc.). Mézard ne rapporte qu'un seul cas de syndrome tardif sans paralysie dans les termes suivants : « Entre au 2e jour d'une angine sévère; 80 cm³ de sérum belge. Au 6e jour, urée, 0 g. 40. 37e jour, 3 crochets thermiques à 38°5, 39°; mauvais état général, albuminurie. Guérison le 50e jour. L'enfant est rendu à sa famille le 53e jour. » Le cas est peu démonstratif. S'agissait-il vraiment d'un syndrome malin ? Nous nous garderions de l'affirmer.

La part essentielle des paralysies dans le syndrome tardif est, après Ho-Ta-Khanh, soutenue par Eck dans sa thèse, et

Faye également, sur 316 cas de diphtérie, dit n'avoir jamais observé de syndrome tardif sans paralysie. Rappelons que ces lésions nerveuses ont été localisées, suivant les différents auteurs, en trois points : le bulbe, le système neuro-végétatif et le pneumogastrique.

Lésions du bulbe. — Elles ont été à maintes reprises recherchées et incriminées. Plusieurs auteurs ont avant nous examiné les bulbes de nombreux syndromes malins diphtériques. Suss et Gulat, Huguenin, n'y ont jamais relevé aucune lésion. Vincent affirme l'intégrité des noyaux du pneumogastrique et du spinal, ainsi qu'Aubertin et Babonneix. Mlle Ladet, sur de nombreux examens, n'a jamais constaté d'altération cellulaire notable. Seul, Dutruille, dans sa thèse, note de l'hyperémie, quelques troubles vasculaires et même de discrètes lésions cellulaires. Ne peut-on penser qu'il s'agit là d'une conséquence assez normale de la vaso-dilatation généralisée et non d'une lésion spécifique de la toxine diphtérique ? Mais certains auteurs, avec Chisloup, n'ont pas hésité à affirmer que l'absence de lésions visibles ne signifiait point l'absence de troubles fonctionnels du noyau, la rapidité des événements empêchant seulement les lésions de se former. Il est curieux de constater que, dans tous les cas de mort par syndrome malin tardif, des lésions dégénératives évidentes sont observées sur les nerfs périphériques. Pourquoi ces lésions n'auraient-elles pas le temps de se constituer au niveau du bulbe, alors qu'il serait assez atteint pour provoquer des phénomènes mortels ?

Cependant, Guillain et Laroche, ayant préparé des émulsions avec de la substance cérébrale prélevée aux différents segments du névraxe de 3 sujets morts de diphtérie, dont 2 de paralysie maligne et 1 sans paralysie, seules se sont montrées toxiques les émulsions préparées à partir du bulbe dans les deux cas de paralysie maligne. Malheureusement, ces expériences, au premier abord démonstratives, n'ont jamais pu être reproduites par divers auteurs qui s'y sont

essayés (J. Renault et P.-P. Lévy, Lereboullet et P.-L. Marie, Uhry, Eck), ce qui leur enlève une grande partie de leur valeur.

Pour notre part, nous n'avons jamais observé de lésions des cellules bulbaires ni de leurs prolongements. Et dans les deux cas où les noyaux du pneumogastrique ont pu être examinés plus attentivement, ils se sont révélés intacts. Les seuls aspects anormaux qui ont pu être constatés (et d'ailleurs constamment retrouvés) sont une vaso-dilatation légère avec un peu d'œdème.

Cette intégrité du bulbe, alors que certaines lésions nerveuses sont si évidentes, nous permet de rejeter une telle pathogénie. Il a été observé à plusieurs reprises dans la diphtérie par Ramon, Lhermitte et Uhry que les troubles fonctionnels des nerfs coïncidaient très exactement avec leurs lésions. Nous avons eu l'occasion d'examiner des nerfs de malades décédés de syndrome secondaire de Marfan morts sans paralysie. Or, ces nerfs se sont toujours montrés intacts. Nous croyons que, dans un syndrome tardif, où les lésions éventuelles auraient eu tout le temps de s'installer, l'intégrité anatomique du bulbe équivaut à son intégrité fonctionnelle.

Atteinte du système neuro-végétatif. — C'est la dernière née des explications pathogéniques du syndrome tardif. Ce n'est qu'en 1925 que Carrère et Ducoulombier concluent à l'action d'inhibition réciproque des surrénales et du système nerveux végétatif dans les syndromes malins intoxiqués. Mais c'est à l'école de Reilly que l'on doit l'apport d'une base à cette théorie. Mlle Ladet l'a appliquée au syndrome malin tardif comme à tous les autres syndromes malins. Elle écrit : « C'est à l'affirmation d'une atteinte globale du système neuro-végétatif, regardé d'une façon favorable par bien des auteurs, que de nombreux faits nous ont amené progressivement. » Par système neuro-végétatif, la conception actuelle entend l'immense ensemble des systèmes sympathique et parasympathique, ce dernier groupant le sys-

tème issu des noyaux végétatifs des III^e^, VII^e^, VII^e^ *bis*, IX^e^ et X^e^ paires et les parasympathiques médullaires et pelviens, le pneumo-gastrique ne constituant que le parasympathique viscéral.

Le premier fait, qui reste l'argument primordial, la base solide de cette idée, est la constatation indiscutable, au niveau des viscères, de lésions anatomiques toujours identiques, réalisant, nous l'avons dit, l'hyperémie active, l'hyperplasie lymphoïde et réticulo-endothéliale. Ces lésions, l'expérimentation nous a appris que l'atteinte du système neuro-végétatif les reproduisait fidèlement, et que, désormais, on devait les considérer comme l'expression d'une perturbation survenue au niveau de ce système. Par ailleurs, Mlle Ladet avait montré qu'en portant, au niveau du splanchnique d'un cobaye, une dose de toxine diphtérique minime, incapable d'entraîner par voie sous-cutanée des désordres graves et la mort de l'animal, elle obtenait non seulement une mort rapide, mais encore des lésions cérébrales toujours du même type : vaso-dilatation avec hémorragies, surtout périvasculaires, œdème cérébral sous toutes ses modalités, particulièrement intense au niveau du diencéphale.

Dans un essai physio-pathologique, Mlle Ladet explique chacun des éléments cardinaux de la malignité suivant sa conception pathogénique : troubles respiratoires (œdème aigu du poumon, infarctus), troubles circulatoires (hypotension, troubles de la conductibilité, myocardite), signes nerveux (asthénie, adynamie). Il est juste de reconnaître que Mlle Ladet envisage dans son étude le syndrome malin en général. Aussi explique-t-elle, toujours par la même atteinte neuro-végétative, plusieurs symptômes qui, présents dans les autres syndromes malins, n'existent pas dans le syndrome tardif, tels que l'hyperthermie, les convulsions, les hémorragies, l'albuminurie. Si les divers troubles de la malignité avaient la même origine, pourquoi en trouverait-on certains d'une manière absolument constante (troubles respiratoires et troubles cardiaques) dans la diphtérie, et pourquoi d'au-

tres seraient-ils toujours absents, comme les convulsions et les hémorragies ?

Nous sommes, certes, persuadé de l'atteinte neuro-végétative. Les observations et l'expérimentation de Reilly et de ses collaborateurs la prouvent, mais nous ne croyons pas qu'il n'y ait que ces lésions. En cela nous rejoignons Mlle Ladet elle-même, lorsqu'elle se demande *si c'est vraiment l'atteinte sympathique qui est responsable de la malignité*. Question à laquelle elle répond affirmativement en ajoutant que « l'étendue du réseau sympathique et de ses fonctions vitales est telle qu'il paraît impossible de s'opposer à cette assertion ». L'expérimentation, d'autre part, lui a permis de constater la sévérité des désordres engendrés par toute irritation portée au niveau du système sympathique. Mais, en admettant que ces lésions puissent entraîner la malignité, peuvent-elles être responsables de la mort ? Nous ne le croyons pas. L'auteur avoue que les lésions anatomiques viscérales sont totalement insuffisantes pour éclairer la question. L'atteinte sympathique semble être brutale et, une fois survenue, permanente : pâleur, asthénie, hypotension. Certes, il existe une grande perturbation viscérale due à la maladie, et cela par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. Mais, au 50e jour, ce n'est pas cette perturbation qui tue, car, à côté de ces symptômes, on observe une marche lente et progressive, qui est celle des paralysies, dont l'extension correspond à celle des lésions de névrite sur les troncs nerveux. Nous croyons que, lorsque ces lésions se portent sur un nerf essentiel, tel que le pneumogastrique, et ont détruit un nombre de neuro-fibrilles incompatibles avec la vie, le décès se produit. C'est ce que nous allons essayer de démontrer.

Lésions du pneumogastrique. — On a vu, au chapitre d'anatomie pathologique, l'importance des lésions histologiques trouvées à l'examen de tous les nerfs périphériques, particulièrement du phrénique et du pneumogastrique que

nous avons étudiés. Il est remarquable de constater, comme l'ont fait Debré, Lhermitte et Uhry sur des cobayes, qu'à des nerfs dégénérés correspondaient des segments musculaires paralysés et qu'à des muscles sains correspondaient des nerfs intacts. Plusieurs exemples nous permettent de croire qu'il en est de même chez l'homme. Aussi, dans notre observation V, où notre malade mourut au milieu d'un tableau de paralysies généralisées, les seuls segments à peu près respectés par celles-ci étaient les membres supérieurs. C'est également à ce niveau que les nerfs étaient le moins touchés.

Dans l'observation VII, aucune difficulté de la respiration n'est notée durant l'évolution de la maladie, en dehors de la crise d'asphyxie terminale. A l'examen, l'histologie montre la minime importance des lésions du phrénique.

Très caractéristique encore est l'observation VIII, où les paralysies des membres étaient réduites au minimum (une simple diminution de la force segmentaire) et où les lésions des nerfs, médian et crural, se montrèrent également légères. Le pneumogastrique, par contre, était, lui, gravement lésé.

Il semble logique de penser qu'un nerf atteint, comme l'est toujours le pneumogastrique, sera dans son territoire la cause de troubles fonctionnels considérables.

Nous devons cependant signaler un fait paradoxal : le comportement du *réflexe oculo-cardiaque*. N'étant pas prévenu, sa recherche n'a pas été pratiquée chez tous nos malades, mais, chaque fois qu'elle le fut, on en observa la nette exagération (obs. I, VIII et X). Achard et Thiers, Chalier, Janbon, avaient déjà fait la même constatation et celui-ci, s'appuyant sur les études histologiques faites par le Professeur Damade et Lavignolle, a émis l'hypothèse d'une chute globale du tonus vagal par déficience du plus grand nombre des fibres du nerf, avec hyperexcitabilité des fibres restantes légèrement touchées. Mais ce n'est là qu'une hypothèse. L'on peut également penser que cette hyperexcitabilité peut être favorisée par la strychnothérapie, mais une de nos malades la

présentait avant tout traitement. Nous avouons ne pouvoir donner une explication formelle et nous constatons seulement le déséquilibre vago-sympathique considérable dont ce fait témoigne.

Rappel anatomique. — On sait que le pneumogastrique, au-dessous du ganglion plexiforme, est formé de l'union intime du pneumogastrique proprement dit et de la branche interne du spinal. Il s'agit, dès lors, du vago-spinal, dans lequel la dissection est incapable de distinguer les fibres du premier de celles du second, mais, par l'étude des dégénérescences wallériennes, on a vu que le spinal tenait sous sa dépendance personnelle des fonctions très importantes comme la phonation. Cependant, les lésions du syndrome tardif, frappant indistinctement des fibres du X et du XI, nous continuerons à appeler pneumogastrique l'ensemble de ce tronc nerveux, envisagé aussi bien du point de vue anatomique que physiologique.

Rappel physiologique. — Le pneumogastrique distribue son innervation à trois grands appareils : respiratoire, circulatoire et digestif.

Appareil respiratoire. — Il donne la sensibilité à la muqueuse des voies aériennes. Cette sensibilité est très vive au-dessus de la glotte, de la trachée et des bronches et, normalement, toute irritation de la muqueuse du vestibule du larynx provoque un réflexe expirateur violent : la toux, réflexe dont la voie centripète est le nerf laryngé supérieur.

C'est également le pneumogastrique qui transmet la sensibilité de la trachée, des bronches et des poumons, qui, pour être très émoussée, n'en existe pas moins et constitue l'agent essentiel de la régulation respiratoire. La double vagotonie modifie la fréquence et la forme des mouvements respiratoires, qui sont moins fréquents et plus amples. De plus, on voit que les poumons sont rouges, hyperémiés et présentent des lésions de broncho-pneumonie. Deux éléments concourent à la production de ces dernières lésions. Tout d'abord, on

estime que le pneumogastrique, par une action trophique, tient sous sa dépendance la nutrition du tissu pulmonaire et, d'autre part, que l'infection est favorisée par les corps étrangers qui pénètrent dans les poumons, grâce à l'anesthésie de la muqueuse laryngée. Le larynx est par excellence sous la domination du vago-spinal, qui lui envoie deux branches : les laryngés supérieurs, dont nous avons vu le rôle sensitif, qui sont également les nerfs moteurs des crico-thyroïdiens (leur section rend la voix rauque) et les récurrents, qui innervent tous les autres muscles du larynx (leur section est suivie d'une aphonie complète).

Appareil cardiaque. — Le pneumogastrique ne se termine pas directement au niveau du cœur. Il s'est d'abord anastomosé, avec des fibres provenant du sympathique cervical, dans la concavité de la crosse de l'aorte à la base du cœur, où il forme le plexus cardiaque. Ce n'est que de là que partent les fibres terminales. Leur rôle est de transmettre au cœur, d'une façon continue, des excitations modératrices émanant du bulbe; celles-ci représentent un frein qui règle le rythme des battements cardiaques. Mais, si l'on supprime cette action modératrice par la section des deux pneumogastriques, le cœur accélère alors considérablement son rythme.

Appareil digestif. — Le pneumogastrique donne sa sensibilité aux muqueuses de la base de la langue, du pharynx, de l'œsophage et de l'intestin, la motricité à certains muscles du voile du palais, aux muscles du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle. Il contient, en outre, des fibres vaso-motrices et des fibres sécrétoires pour l'estomac, le pancréas, le foie. Par ses fibres sensibles, il est le point de départ d'importantes actions réflexes sur la tunique musculaire du tube digestif, sur les glandes digestives et le foie. En somme, tant par son action directe sur les divers organes que par son action excito-réflexe, il constitue un important appareil régulateur des grandes fonctions de la vie organique.

Essai de physio-pathologie.

Nous avons déjà dit que, si la réaction vaso-motrice de la plupart des viscères, bien étudiée par Reilly et son école, témoignage d'une toxi-infection grave et est capable de provoquer des perturbations importantes dans l'organisme, elle ne peut expliquer la mort dans le syndrome malin tardif de la diphtérie. Nous croyons que *la mort est due à la névrite du pneumogastrique*.

Les lésions de celui-ci sont extrêmement importantes, on l'a vu dans nos observations. De plus, elles sont constantes. C'est à son atteinte que sont dus les divers troubles moteurs et sensitifs du larynx, du pharynx et de la trachée. Un bon témoin de son état pendant la maladie est l'état des cordes vocales. Nous avons systématiquement fait procéder à leur examen par le spécialiste. Or, il est remarquable de constater que, dans tous les cas où la terminaison fut fatale, à une seule exception près, on observa sa paralysie. Au contraire, dans les deux cas, pourtant graves et tenaces, où son intégrité fut notée, la guérison survint contre toute attente, car les paralysies périphériques étaient importantes et l'état général déplorable.

Au point de vue pulmonaire, l'explication des troubles nous paraît assez complexe et ne peut être attribuée aux seules lésions du pneumogastrique. C'est aux poumons que la vaso-dilatation généralisée se manifestera par les troubles fonctionnels les plus importants. Cela tient à la surface considérable occupée par les capillaires pulmonaires et à la perturbation de l'hématose due à leur vaso-dilatation. Il ne s'agit pas d'un œdème aigu du poumon, dont l'évolution est plus brutale, plus constante et moins prolongée. Nous croyons plutôt, à la suite de nos observations cliniques et de nos constatations histologiques, à un œdème subaigu, évoluant par poussées paroxystiques (ce qui évoque bien une

origine vaso-motrice), auquel se surajoutent des lésions infectieuses favorisées par la déficience du pneumogastrique, dont le rôle trophique et le rôle sensitif sont défaillants.

Secondairement, la stagnation des mucosités bronchiques, qui ne sont plus expulsées par suite de l'hypotonicité bronchique, provoquent, dans certains cas plus rares, une véritable obstruction de quelques bronches de petit et moyen calibre, qui est à l'origine de l'atélectasie de certaines zones.

Ces troubles pulmonaires sont-ils à l'origine de la cause de la mort ? Ho-Ta-Khanh est formel : « La mort survient par asphyxie. Pour nous, à part les rares cas non surveillés, où le sujet peut mourir d'une syncope cardiaque, toutes les fois où le malade est mis au repos, il n'est emporté que par une paralysie bronchique avec asphyxie consécutive. » Tel n'est pas notre avis. Certes, c'est certainement dans une crise de dyspnée que la mort survient le plus souvent, mais cela n'est pas constant. Elle peut survenir dans une syncope cardiaque, en dehors d'une crise dyspnéique comme au cours de celle-ci, mais le terme d'asphyxie est mal choisi, car il suppose un tableau de cyanose intense, d'orthopnée, qui est rarement réalisé. Si la mort survient alors, c'est à la défaillance du cœur, dont le système moteur, par suite des lésions du pneumogastrique, est gravement perturbé et qui ne peut supporter ce surcroît de travail, qu'elle est due.

Au point de vue cardiaque, en effet, les lésions du pneumogastrique expliquent parfaitement les troubles observés, et tout d'abord les lésions de myocardite, qui, comme nous l'avons déjà fait remarquer, sont absolument superposables aux lésions musculaires périphériques, siégeant dans le territoire d'un nerf lésé. La déficience fonctionnelle d'un tel muscle est inévitable et en rapport avec l'importance de la dégénérescence des fibres, celle-ci étant elle-même dépendante de l'intensité des lésions du pneumogastrique.

Sur le rythme du cœur, l'atteinte du pneumogastrique aura également une répercussion directe dans le sens de l'accélération. C'est ainsi que le pouls monte progressivement dans

la période terminale. La mort survient lorsque l'atteinte du pneumogastrique est telle que, d'une part, les lésions du myocarde empêchent ce muscle de développer une énergie fonctionnelle minima et que, d'autre part, l'influx nerveux central n'arrive plus avec une puissance suffisante.

Guérison du syndrome.

Cette théorie a l'avantage d'expliquer la guérison de certains syndromes malins, qui, au premier abord, paraissent particulièrement graves par l'intensité de l'atteinte générale et des paralysies périphériques. L'extension capricieuse des paralysies diphtériques est un fait observé depuis longtemps. Si certains nerfs : ceux du voile, de l'accommodation, des membres inférieurs, sont touchés avec prédilection, tous peuvent être atteints. Lorsque cette atteinte ne porte que sur des nerfs périphériques, toute l'affection se réduit à une impotence plus ou moins considérable, mais qui, c'est un fait d'expérience, régressera toujours. Lorsque, par malheur, une atteinte nerveuse importante se porte sur le pneumogastrique, nerf indispensable à la vie végétative, la mort surviendra par un arrêt du cœur.

En d'autres termes, si l'on peut vivre avec un sciatique dont la valeur fonctionnelle est réduite, la mort survient inévitablement lorsqu'une semblable atteinte se porte sur le pneumogastrique. Celui-ci est malheureusement un nerf d'élection pour la toxine diphtérique. La fréquence de la paralysie du voile du palais nous le prouve. Comme tous les nerfs, il aura d'autant plus de chances d'être atteint qu'une dose considérable de toxine aura imprégné l'organisme; mais, en des cas plus rares, la toxine, quoique peu abondante, pourra se fixer intensément sur lui contre toute attente, ce qui est le cas dans les syndromes malins tardifs succédant à une angine bénigne.

Une caractéristique bien connue des paralysies diphtéri-

ques est leur guérison fonctionnelle et anatomique. On en peut tirer des conclusions intéressantes au point de vue de la thérapeutique des syndromes tardifs. Lorsque l'on admet que la mort survient quand un certain nombre de fibres nerveuses sont détruites, si, par un agent quelconque, on peut provoquer l'hyperfonctionnement des fibres saines jusqu'à la réparation des premières, le pont étant assuré, la guérison peut être assurée également. Malheureusement, ce n'est encore là qu'une espérance un peu théorique, dont la réalisation suppose deux conditions : que le pneumogastrique ne soit pas trop lésé d'abord, que l'on ait un agent médicamenteux suffisamment efficace ensuite. Cette étude thérapeutique va, d'ailleurs, faire l'objet du chapitre suivant.

THERAPEUTIQUE

Nous avons déjà dit combien décourageante est la thérapeutique du syndrome malin tardif. Certes, nous ne sommes pas complètement désarmé contre lui, mais nous ne possédons aucune médication pour agir contre des lésions anatomiquement constituées. Force nous est donc, si nous voulons être vraiment efficace, de porter tous nos efforts sur les indications d'un *traitement prophylactique*, qui se ramène à la prévention de l'angine initiale, puis, celle-ci déclarée, à son traitement précoce et énergique.

Le syndrome malin tardif étant survenu, deux principes doivent guider le médecin dans son action thérapeutique :

1° Essayer d'agir sur la toxine, si l'on admet qu'elle existe encore dans l'organisme;

2° Soutenir l'état général et lutter d'une manière symptomatique contre l'extension et l'aggravation des paralysies, pour tenter de faire franchir au malade la période critique, puisque l'on sait que les paralysies sont toujours, sinon guérissables, tout au moins susceptibles de régresser.

En effet, la gravité du syndrome tardif, venant pour nous de la névrite du pneumogastrique, c'est l'atteinte de ce nerf qu'il faut avant tout éviter.

Prophylaxie du syndrome malin tardif.

Cette prophylaxie doit être envisagée sous deux angles ou, plus exactement, à deux stades :

1° La prophylaxie de l'angine diphtérique, qui sort de notre sujet et sur laquelle nous insisterons peu;

2° La prévention du syndrome tardif proprement dit, beaucoup plus intéressante pour nous, et dont l'élément essentiel est une sérothérapie bien conduite.

1° *Prophylaxie de l'angine.* — Elle consiste, comme chacun le sait, en l'anatoxine ou, en certains cas (contage massif, épidémie familiale), en la sérothérapie préventive.

L'anatoxine a suffisamment fait ses preuves pour que son efficacité soit reconnue par tout le monde. La dernière statistique que nous ayons eu sous les yeux, rapportée par M. Lamy et Mlle Pauliac, à la Société de Pédiatrie, dans la séance du 21 mars 1944, montre cependant que 22,4 p. 100 des diphtériques sont des vaccinés. Mais le fait à remarquer est que, dans cette même série de malades, on note 9,6 p. 100 de mortalité chez les non-vaccinés et 0 p. 100 chez les vaccinés. C'est là une confirmation très nette de ce que nous affirmions dans le commentaire de nos observations, c'est-à-dire que non seulement les diphtéries chez les vaccinés étaient, en général, moins graves, mais se compliquaient exceptionnellement de syndrome malin. Déjà, Eck avait signalé qu'il lui semblait que les paralysies également étaient plus rares chez les vaccinés que chez ceux qui n'avaient jamais reçu d'antigène.

La vaccination diphtérique a par conséquent ce double avantage d'immuniser la plupart des individus qui s'y soumettent et de rendre beaucoup plus bénigne la maladie de ceux chez qui elle se déclare.

2° *Prophylaxie du syndrome tardif proprement dit.* — Elle se ramène au traitement bien conduit de l'angine diphtérique.

Sérothérapie : la nécessité de la *précocité* de l'injection du sérum est unanimement admise par les cliniciens. Nous avons nous-même insisté, en temps utile, pour dire la part immense que le retard apporté à toute thérapeutique avait prise dans l'éclosion du syndrome malin tardif : « une barrique de sérum ne remplace pas 24 heures de retard », a-t-on pu dire.

Déjà, en 1897, Petit rapportait les chiffres suivants : Dans les cas de diphtéries traités au 2e jour de la maladie, il trouvait 6,25 p. 100 de paralysies; au 3e jour, 19 p. 100; au 4e jour, 24,7 p. 100; au 5e jour, 38,7 p. 100, et Rollestin, en 1913, observait : au 1er jour, 3,6 p. 100 de paralysies; au 2e jour, 14,9 p. 100; au 3e jour, 21,4 p. 100; au 4e jour, 26,9 p. 100; au 5e jour, 26,3 p. 100; au 6e jour, 27,1 p. 100.

Ce sont ces faits qu'Uhry décida de contrôler et, si possible, de préciser expérimentalement. Pour cela, il injecta à des cobayes une quantité fixe de toxine, atténuée par le formol, puis, à des intervalles variables, du sérum antidiphtérique, et c'est ainsi qu'il constata que : tous les cobayes témoins firent une paralysie plus ou moins grave; aucun des cobayes vaccinés par l'anatoxine ou protégés par une injection de sérum précédant l'inoculation ou contemporaine d'elle ne fit non plus de paralysie.

Entre la 1re et la 10e heure, le traitement préserve les animaux de toute paralysie.

A partir de la 10e heure, la sérothérapie, quelque importante ou répétée qu'elle soit, n'empêche pas l'apparition ultérieure de paralysies.

Uhry note qu'il n'y a aucun rapport entre la gravité de l'évolution des paralysies et la dose thérapeutique utilisée.

La clinique et l'expérimentation sont absolument concordantes dans leur principe, si elles diffèrent quant à la précision des chiffres. La conclusion qui s'impose est de frapper « vite », c'est-à-dire pratiquement pour le médecin « tout de suite ». Il faut aussi frapper « fort ».

La *quantité* des doses a fait l'objet de discussions passionnées au sujet desquelles l'accord est loin d'être réalisé et sur lesquelles nous ne reviendrons pas. On ne peut édicter de règle formelle pour tenter d'empêcher l'apparition d'un syndrome tardif, puisque celui-ci peut survenir même à la suite d'une angine précocement et suffisamment traitée. D'autre part, il est illogique de donner de fortes doses sous prétexte que l'on agit avec retard. Si la toxine, comme nous le ver-

rons tout à l'heure, est déjà fixée sur le système nerveux, prête à exercer ses ravages, ce n'est pas l'excès d'antitoxine qui l'en fera sortir.

Pour fixer les choses, voici les doses que nous préconisons pour un adulte. Angine commune : 40.000 unités en une fois, avec l'éventualité d'en réinjecter autant le surlendemain si la gorge ne se nettoyait pas. Mais on doit alors bien se dire que cette réinjection sera beaucoup moins effective que la première quant à son action prophylactique du syndrome tardif et visera surtout un objectif local : la gorge. Angine maligne : 100.000 unités dès le premier jour, injection principale, et répétition d'injections quotidiennes, s'il y a lieu, en se guidant sur la persistance des fausses membranes, pour aboutir à un total de 200.000 unités.

Par la suite, notre impuissance va se prolonger tout le long de la période intermédiaire, où, comme on le sait, la persistance de petits signes toxiques doit éminemment inquiéter le médecin. En effet, nous ne possédons pas de traitement curatif une fois la toxine fixée, comme nous allons le voir, et ne pouvons appliquer de thérapeutique symptomatique, puisque les symptômes n'ont pas encore fait leur apparition.

Le Professeur Damade fait donner à ses malades les tonicardiaques indispensables : solucamphre ou même ouabaïne au 100e *per os*, XL gouttes par jour. Et pour exciter le système nerveux, sur lequel se porte vraisemblablement à cette époque la toxine, il commence des doses légères de strychnine : 5 mg. par jour en deux fois.

Traitement curatif.

C'est tout naturellement au sérum que s'adressèrent, dès sa découverte, les médecins pour le traitement des paralysies diphtériques, et il est certain que, si la valeur et même la nécessité de cette thérapeutique sont actuellement très discutées, l'essai devait être tenté.

Déjà, en 1900, Mongour rapportait les observations de deux enfants atteints de paralysies et guéris par le sérum; à la même époque, Comby, qui est resté le grand défenseur de cette thérapeutique, et Morquio rapportent des succès analogues, ainsi que Ginestous (*Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 12 oct. 1902), qui guérit, chez une fillette de 9 ans, une paralysie postdiphtérique de l'accommodation et de la convergence, datant de deux ans, par deux injections de 10 cm^3 de sérum.

Par la suite, Soulé, Comby, de nouveau, publient des cas où la sérothérapie amène la guérison des paralysies, précisant qu'en plusieurs occasions c'est une réinjection de sérum qu'ils ont pratiquée, un traitement sérothérapique suffisant ayant déjà été institué au moment de l'angine. Mourniac, dans sa thèse, Chambon, Ferré, Haushalter, Barbier, Pillon, Sicard et Barbé apportent des observations concluantes, dont l'autorité semble alors avoir primé sur celles qui commençaient à se multiplier d'auteurs qui voyaient les paralysies évoluer malgré la sérothérapie intensive.

Les expériences de Guillain et Laroche, dont nous avons déjà parlé, qui montrèrent *in vitro* la possibilité de la dissociation système nerveux-toxine en présence d'antitoxine, mettent plus que jamais en valeur la sérothérapie. Et successivement Weil-Halle, Mouriquand, F. Ramond, Ben-Hamou, Marfan, Monier-Vinard, Méry, Lereboullet surtout, qui inspire, en 1926, à son élève Bagot, une thèse où celui-ci déclare que « la paralysie, accident toxique, nécessite l'emploi du sérum antitoxique ». A. Dufourt, Kourilski, qui pense cependant plutôt prévenir ainsi de nouvelles résorptions toxiques que neutraliser la toxine déjà fixée, Cruchet, tous ces auteurs se font les défenseurs de la sérothérapie.

Mais, devant le nombre considérable des cas où le sérum était inopérant, beaucoup d'autres : Renault et P.-P. Lévy, Chauffard, Lesné, Grenet, Bordier, Giraud, Uhry, Eck, nièrent toute efficacité à la sérothérapie curative, apportant des

faits cliniques indiscutables. Et l'on sait que, d'autre part, les expériences de Guillain et Laroche ne purent être reproduites par ceux qui s'y essayèrent.

Actuellement, la position des partisans de la sérothérapie a beaucoup perdu de sa solidité, et les lignes désabusées de Comby, rapportées par Eck, montrent qu'ils abandonnent le terrain scientifique : « Ceux qui repoussent, d'une façon absolue et pour tous les cas, la sérothérapie antidiphtérique dans les paralysies tardives assument une lourde responsabilité. Ils vont, en effet, s'ils sont écoutés, enlever aux praticiens une arme efficace contre une des complications les plus redoutables de la diphtérie. En présence d'une paralysie diphtérique, tout médecin reste inquiet, angoissé, dans l'incertitude du dénouement. On ne sait jamais comment finira une paralysie vélo-palatine, même d'apparence bénigne. Ayant essayé, avec des chances diverses, la strychnine, l'électricité, les agents physiques ou chimiques, que restera-t-il au médecin ? Que risquons-nous en employant des injections antidiphtériques, qui, d'ailleurs, ont fait largement leurs preuves d'innocuité et d'efficacité ? Les accidents sériques, il est vrai, ne sont pas négligeables, mais ils ne menacent pas la vie comme les paralysies diphtériques. Ils ne sauraient balancer les risques de syncope et de mort subite inhérents à ces dernières. Dans une question capitale de vie ou de mort, l'abstention est inconcevable. Agissant rapidement, suivant la méthode des doses modérées et répétées, on aura tout fait pour sauver les malades et l'on ne pourra jamais être tenu pour responsable de l'issue fatale, si elle survient. » C'est là un langage peu scientifique en réponse à des cliniciens ou des expérimentateurs, qui ont montré que la toxine, une fois fixée sur le système nerveux, ne pouvait être dissociée et que la dose d'antitoxine au 40e jour était amplement suffisante pour neutraliser immédiatement toute toxine circulante.

Cependant, il importe de se demander si vraiment la sérothérapie a pu provoquer des améliorations et, si oui, par quel

mécanisme ? Eck a magistralement répondu. Il est d'abord certain que de nombreux cas de guérison attribués au sérum sont des cas de guérison spontanée, tant il est vrai que l'évolution des paralysies extensives est difficile à pronostiquer. Tout ce que l'on peut dire en ces cas-là, c'est que la guérison a coïncidé avec la sérothérapie, comme elle aurait coïncidé avec toute autre thérapeutique.

Mais, en d'autres cas, il est également probable que l'amélioration ait été due au sérum. Il est alors à présumer que, la paralysie étant à un stade éloigné du début de la diphtérie où il n'y a plus de toxine dans l'organisme, le choc sérique provoquera une amélioration en agissant en tant que protéinothérapie non spécifique, comme l'on est tenté d'en employer au cours d'infections chroniques du système nerveux.

De plus, à la lumière d'expériences dues à des auteurs étrangers, l'explication biologique de l'inactivité de l'antitoxine équine sur la toxine fixée peut être donnée par des faits très simples. Arrhénius et Madsen ont montré que l'antitoxine (une albumine) était de structure beaucoup plus complexe et de poids moléculaire beaucoup plus élevé que la toxine (une albumose). D'où la difficulté de diffusion de la première, incapable de franchir les barrières cellulaires, à travers lesquelles pénètre facilement la seconde. Ceci est particulièrement net pour le sang, par exemple, au niveau duquel la toxine a une affinité toute particulière pour les hématies, tandis que l'antitoxine reste dans le sérum.

Une dernière question vient à l'esprit à la lecture des affirmations de Comby : l'injection ou la réinjection tardive du sérum ne présente-t-elle vraiment aucun danger ? Nous ne saurions l'affirmer. Pourtant, Uhry dit avoir observé en plusieurs cas l'aggravation des paralysies, et Tinel, sous l'influence du choc sérique, a vu mourir un homme atteint d'une paralysie généralisée et dont, par une chance inespérée, seul le pneumogastrique était indemne avant les accidents sériques fatals. Eck a vu devenir quadriplégique après ceux-ci un

malade qui n'était que paraplégique auparavant. En effet, si les accidents sériques ont une grande part dans l'apparition du syndrome de Marfan, ne peuvent-ils avoir d'influence sur l'aggravation du syndrome tardif, où le système vago-sympathique, s'il ne joue pas un rôle primordial, n'en est pas moins touché ?

Ainsi, en face d'un syndrome tardif, il semble dangereux de pratiquer une injection de sérum lorsqu'il en a été fait une au moment de l'angine, et la plupart des médecins s'en abstiennent actuellement. Cette injection est-elle au moins utile lorsqu'il n'y a pas eu de sérothérapie précoce ? Nous ne le croyons même pas pour toutes les raisons que nous venons d'indiquer : fixation intense et précoce de la toxine par le système nerveux, irréversibilité du complexe, impossibilité pour l'antitoxine de pénétrer dans les cellules nerveuses et aussi présence d'anatoxine active, bien suffisante à ce moment-là dans le sérum pour neutraliser la toxine, si cela était possible. Néanmoins, dans la pratique courante, une dose moyenne de 40.000 unités devra être injectée, car l'on n'est jamais certain qu'un foyer de bacilles caché n'est pas en train, quelque part dans l'organisme, de sécréter sa toxine. Cependant, si l'abstention, en certain cas, nous paraît rationnelle, les arguments de Comby restent valables du point de vue pratique, et il semble bien difficile, à l'heure actuelle, de faire comprendre à une famille, à qui l'on parle de diphtérie, que le sérum est inutile, et si, malgré soi, on est amené à pratiquer une injection, tous les soins prophylactiques du choc sérique devront être apportés.

Autres médicaments.

Ils n'ont pas fait davantage leurs preuves que le sérum. Nous allons rapidement les passer en revue.

1° *Le mélange toxo-antitoxine hyperneutralisé* a été préconisé par J. Renault, P.-P. Lévy et Plichet. Ils ont pensé que

l'apport d'une nouvelle dose de toxine exogène, rendue inoffensive par le mélange à une dose hyperneutralisante d'antitoxine, pouvait créer une réaction de foyer et, à sa suite, une libération de la toxine fixée à la substance nerveuse. De plus, on peut penser que cette toxine exogène, surchargée d'antitoxine, pourrait jouer le rôle d'un support d'anticorps et favoriserait le passage à travers la barrière cellulaire de l'antitoxine, incapable de la franchir seule. Les doses qu'ils préconisaient sont de 300 unités toxiques, mélangées à 5.000 unités antitoxiques, si le malade n'a pas reçu de sérum au début de la maladie, et de 300 unités toxiques pour 100 antitoxiques si la sérothérapie a été pratiquée.

D'après les observations rapportées par Comby dans sa thèse, de nombreux cas de paralysies, dont plusieurs très sérieux, ont guéri dans un laps de temps dont la brièveté frappe. Mais, par contre, 2 cas de syndrome malin n'ont pas été favorablement modifiés. Nous n'avons pas retrouvé de nouvelles publications au sujet de cette méthode, dont nous n'avons personnellement aucune expérience, en dehors des recherches expérimentales de Uhry, dont les résultats se sont montrés nuls.

2° Les cliniciens se devaient également d'essayer le traitement par *l'anatoxine*, préconisé par Marino et Maccio et employé par Lereboullet, par lequel on pouvait espérer dissocier le complexe système nerveux-toxine, comme est déplacée l'antitoxine d'un complexe toxine-antitoxine. Nous ne croyons pas que ce soit par l'augmentation du taux des antitoxines actives que l'anatoxine puisse agir dans ce cas, car ce taux est déjà bien suffisamment élevé. Quoi qu'il en soit, l'anatoxine n'a, en aucun cas, d'effet immédiat, puisque son action n'est qu'indirecte. Son emploi n'est logique que dès l'apparition d'un syndrome tardif. Pour sa part, notre Maître, M. le Professeur Damade, après l'avoir employée dans son Service, l'a actuellement abandonnée.

3° Nous passerons rapidement sur les méthodes où l'action du sérum est facilitée par *l'emploi de divers adjuvants*,

comme *l'anesthésie au chloroforme* (Cruchet), suivant le principe conseillé par Dufour dans le traitement du tétanos. Dans cette dernière maladie, comme toujours, quelques résultats favorables ont été publiés à côté d'un nombre très grand d'échecs, Nous croyons que cette méthode est à proscrire formellement dans le syndrome malin tardif, comme dans le tétanos d'ailleurs. N'est-ce pas rechercher une syncope mortelle que de donner une anesthésie à ces malades, dont le cœur est sans cesse prêt à défaillir ?

Pour parer à ce danger, Dodel et Fouché ont essayé l'ingestion par le malade de 30 à 60 cm^3 d'eau chloroformée. Leurs résultats ne semblent pas bien probants.

Karl Kundrulitz a proposé, pour diminuer l'imperméabilité cellulaire de l'antitoxine, la théophylline. Nous n'en connaissons pas les résultats.

Uhry, expérimentalement, a essayé d'associer un sérum : la thyroxine, le dmelcos, le tétrophan, dérivés synthétiques de l'acide naphtacridino-carbonique, le bleu de méthylène. Tout cela n'aboutit qu'à des échecs.

Citons encore l'association de spartéine, d'alcool, de somnifène, etc., sans résultat, et qui nous semble même dangereuse chez ces malades qui ne supportent pas l'apport de toxiques.

De toutes ces tentatives infructueuses, il résulte que nous n'avons, à l'heure actuelle, rien à espérer du traitement spécifique, puisque la toxine, une fois fixée sur les fibres nerveuses, est hors de notre atteinte.

Le principe de la thérapeutique doit être le suivant :

1° *Traitement symptomatique énergique de tous les troubles fonctionnels;*

2° *Ceux-ci étant dus à des lésions nerveuses, faire le possible, par l'hyperfonctionnement des fibres saines destinées à suppléer à l'atteinte des fibres dégénérées, pour conserver le minimum fonctionnel vital jusqu'à la régénération des cylindraxes.*

Pour cela, au traitement de base (repos, alimentation substantielle), nous associerons des stimulants cardiaques, pulmonaires et nerveux. Voyons-en brièvement les applications pratiques.

A. *Traitement de base :*

a) *Repos.* — Il est essentiel et doit être absolu. Quoique nous n'ayons jamais vu de cas de mort « sur le pot », notion qui n'est guère plus admise par les auteurs, il faut à tout prix éviter d'agiter, de remuer les malades, dont le cœur arythmique est instable et à la merci du moindre effort.

b) *Alimentation.* — Elle a aussi une très grande importance et ne doit pas être négligée. Les soins les plus patients et les plus attentifs doivent y être apportés. Tant que la déglutition est possible, seront donnés des aliments à la fois substantiels et facilement avalables. Quand la déglutition est impossible, nous croyons que la *sonde œsophagienne* à demeure est un excellent recours. Malheureusement, elle n'est pas toujours supportée, surtout par les malades dont les troubles respiratoires sont intenses, en particulier par ceux qui toussent beaucoup. Même chez ces malades qui ne peuvent la garder continuellement, on a intérêt à essayer de la faire passer chaque jour. Déjà l'alimentation sera, dans tous les cas, renforcée quotidiennement par un goutte à goutte rectal glucosé à la Murphy d'un demi-litre. Lorsqu'elle sera devenue totalement impossible, on aura recours à des doses plus importantes de Murphy (2 à 3 litres) et à des injections sous-cutanées de sérum glucosé et salé. Ce n'est là qu'un pis aller, et l'alimentation par la sonde devra toujours être essayée et employée le plus longtemps possible.

B. *Toni-cardiaques.* — Les toni-cardiaques d'entretien seront continués systématiquement après une angine sévère qui a touché l'état général. C'est dire qu'on les emploiera pendant la période trompeuse intermédiaire. Dans le Service de clinique des maladies infectieuses, on pratique matin et soir une injection de solucamphre.

Lorsqu'apparaissent les premiers signes du syndrome malin et, en particulier, le moindre pincement de la tension artérielle, on aura recours à l'ouabaïne *per os* au 100e, dont on donnera XL gouttes par 24 heures. Si les signes cardio-vasculaires ne s'atténuent pas ou ont, au contraire, tendance à s'exagérer, on pratiquera des injections d'ouabaïne intraveineuses : 1/4 de mg. chaque fois, répété tous les jours et même deux fois par jour. Il est rare que l'on n'observe pas alors une légère élévation de la tension différentielle, des bruits mieux frappés, bref une augmentation de la tonicité myocardique.

C. — L'*oxygénothérapie* n'est employée qu'au dernier moment. Elle est à peu près inefficace contre la dyspnée terminale, et nous la jugeons absolument inutile, de même que la broncho-aspiration dont nous n'avons pas la pratique, mais dont les effets nous semblent nuls d'après ce que nous avons lu.

D. — Mais le médicament essentiel, dont les résultats sont souvent remarquables comme tonique général et cardio-vasculaire, est l'*extrait cortico-surrénal de synthèse* : acétate de désoxycorticostérone. Il sera employé, lui aussi, dès les premiers signes du syndrome et continué systématiquement pendant toute la maladie. Dans le Service de clinique des maladies infectieuses, il est employé à la dose de 5 mg. par jour dès l'apparition fruste des premiers signes. Si ceux-ci ont tendance à s'exagérer, on augmente la dose jusqu'à 10 mg. et même 20 mg. par jour. L'effet est, en général, manifeste, la fatigue est moins intense, la pâleur diminue, la tension artérielle s'améliore. Il est des cas sérieux où cette amélioration n'est que légère et passagère; d'autres, trop graves, où l'effet est nul. Cependant, si l'on pense comme nous que l'essentiel est de « gagner du temps », les résultats sont encourageants. Plusieurs auteurs ont publié leur satisfaction : citons Louineau et plus récemment encore Marquezy et Mlle Ladet. Cependant, ces derniers auteurs, devant l'in-

constance des résultats, pensent que l'insuffisance surrénale n'est pas seule en jeu et que la malignité est sous la dépendance d'une atteinte fonctionnelle du système neuro-végétatif, qui déborde le cadre de la surrénale. Il est certain que l'extrait surrénal de synthèse ne peut prétendre guérir un syndrome dont la gravité vient, croyons-nous, de l'atteinte organique du pneumogastrique, mais elle soutient un état général déficient. C'est un des éléments de la bouée qui permettra au naufragé d'atteindre le rivage.

Certains auteurs ajoutent à l'extrait surrénal de synthèse de fortes doses de vitamine C sous forme d'acide ascorbique, qui existe dans la surrénale. Cela est d'autant plus intéressant que, par ailleurs, Edna Harde et Marcel Philippe ont signalé le rôle protecteur de l'acide ascorbique contre l'intoxication diphtérique. En 1935, à Vienne, Polonyi a repris leurs recherches et, mélangeant *in vitro* acide ascorbique et toxine diphtérique, a obtenu une atténuation de la toxicité de cette dernière. Est-ce à dire que *in vivo* l'acide ascorbique pénètre les cellules nerveuses pour agir sur la toxine fixée ? C'est peu probable. Quoi qu'il en soit, certains auteurs en injectent 200 et même 300 mg. par jour sous la peau, en même temps que l'extrait surrénal. Si l'action spécifique n'est pas prouvée, l'action sur l'état général n'est peut-être pas à négliger.

E. *La strychnothérapie.* — La strychnine est employée depuis longtemps dans le traitement des paralysies diphtériques. Non qu'elle soit un médicament spécifique ou un antidote de la toxine diphtérique, mais seulement à titre de stimulant nervin. Les doses employées jusqu'à 1936 étaient minimes, sous l'influence du Codex, dont on connaît la modération en la matière, puisqu'il prescrit comme dose maxima 6 mg. pour une injection, 18 mg. par 24 heures.

Mais, en 1936, Paisseau, reprenant lui-même les idées de Martinet, Hurtenberg, Troisfontaine, Giovanni, préconisait des doses beaucoup plus considérables de strychnine. Se basant sur la notion connue de l'augmentation de la tolé-

rance à la strychnine au cours de toutes les affections qui s'accompagnent d'une atteinte profonde de l'état général, il propose des doses de 1 mg. par kilo de poids corporel et par jour, dose que l'on peut élever à 1 mg. 50 et même à 2 mg. sous une surveillance attentive et dans les cas graves. Ce traitement doit débuter dès l'angine et être poursuivi jusqu'au 52e jour, au-delà en cas de nécessité ou de doute. Il conseille des doses fractionnées dans les 24 heures, par suite de l'élimination rapide de la strychnine, et ajoute que, chez l'enfant, la tolérance, contrairement à ce qu'ont prétendu certains auteurs, n'est pas moindre proportionnellement que chez l'adulte. Chaque injection ne devra pas dépasser 1 mg. jusqu'à 1 an 1/2, 2 mg. jusqu'à 3 ans, 4 mg. jusqu'à 6 ans. On voit que ces doses sont relativement faibles, mais peuvent être renouvelées toutes les 3 heures et même plus souvent dans la journée. Cependant, il sera prudent de ne pas essayer de doses trop importantes dès le 1er jour, mais de n'arriver que progressivement en 3 ou 4 jours à la dose maxima.

Les signes d'intolérance sont à la fois subjectifs (vertiges, hyperacuité sensorielle) et objectifs (exagération des réflexes — ne pas y compter toutefois dans les polynévrites — et signe de Chvostek, excellent signe par contre).

De nombreux cliniciens ont adopté la méthode de Paisseau, mais trop, par contre, manient encore la strychnine avec une pusillanimité extrême. Pourtant, de multiples observations témoignent des résultats satisfaisants obtenus avec des doses importantes. Citons, entre autres, les intéressants commentaires suivants de Janbon, Bigonnet et Mlle Th. Payan, à la suite d'une observation de diphtérie grave, où la strychnothérapie intense fut instituée dès le début et dans la suite de laquelle des troubles apparurent chaque fois que la dose de strychnine fut diminuée. « Il est remarquable de constater dans l'observation que les accidents aigus d'insuffisance cardiaque se sont déclenchés 2 jours après l'abaissement à 1/2 mg. par kilo de la dose injectée; qu'ils ont très rapidement rétrocédé par l'association à l'ouabaïne du relèvement

à 1 mg. 25 de cette dose; que de nouveaux symptômes, plus bénins mais indiscutables, de déficience cardiaque, se sont manifestés dès que le taux a été ramené à 1 mg. Tout s'est passé comme si, dans cette période de la maladie, la dose injectée de 35 mg. par jour (soit 1 mg. 25 par kilo) correspondait à la dose indispensable à la neutralisation (sans donner à ce terme de signification précise) de la toxine diphtérique alors agissante. » Chez un autre malade, dont le syndrome, apparu le 39e jour, avait présenté son maximum d'intensité du 43e au 46e jour et était en voie d'amélioration le 51e jour, la strychnine fut arrêtée par erreur, et Janbon écrit : « Nous conservons nettement l'impression que cet arrêt est responsable de l'aggravation rapide alors observée et qui, en 36 heures, emporta le malade par bronchoplégie. »

L'utilité d'une dose considérable semble bien démontrée dans le premier cas de Janbon. Ho-Ta-Khanh a fort justement défini ce qu'il ne faut pas espérer et ce qu'on doit attendre de l'emploi de la strychnine lorsqu'il écrit : « Contre l'extension des paralysies, la strychnine est inefficace. Contre l'atteinte de certaines fonctions par une paralysie partielle, la strychnine est capable de stimuler les nerfs et les muscles sains pour suppléer à cette déficience fonctionnelle. »

Dans une certaine mesure, l'accroissement par la strychnine de l'excitabilité nerveuse peut faire espérer, dans les zones restées saines, un hyperfonctionnement qui compensera l'insuffisance des cellules et des fibres détruites. C'est déjà un résultat appréciable et qui, après Leenhardt, Louineau, les auteurs montpelliérains et d'autres, doit faire adopter la méthode de Paisseau, tant il est vrai que les doses classiques de strychnine se montrent inopérantes. Et, d'autre part, il semble bien que, même à ces doses considérables, la strychnine n'ait aucun effet toxique durable et soit très facilement éliminée par les reins.

Il est impossible de fixer une posologie unique, par suite de la multiplicité des facteurs pouvant intervenir et dont la tolérance particulière de chaque sujet n'est pas la moindre.

Cependant, nous croyons devoir insister sur les points suivants : précocité de l'institution du traitement strychnothérapique, dès qu'un facteur (gravité de l'angine, retard de la sérothérapie) peut faire craindre un syndrome tardif, nécessité de n'arriver que progressivement à la dose saturante et prolongation de celle-ci jusqu'à l'amélioration très nette de la paralysie du voile, sans tenir compte de la notion du 52e jour.

PRONOSTIC

Le syndrome malin tardif est une affection extrêmement grave. Nous avons déjà signalé combien d'auteurs avaient trop tendance à en élargir les limites, pour faire entrer, sous cette dénomination, un syndrome fait de quelques vomissements ou de quelques irrégularités cardiaques, ce qui est un abus de terme. Plus grave que le syndrome de Marfan, s'il est moins brutal et peut parfois laisser espérer plus longtemps, *il se termine par la mort dans* 75 *p.* 100 *des cas environ.*

Elément de pronostic. — Si la généralisation des paralysies périphériques montre l'importance de la diffusion de la toxine sur les cellules nerveuses et donne au pneumogastrique d'autant plus de chances d'être gravement lésé, *elle ne peut absolument pas décider du pronostic vital.* Sans croire comme Mézard qu'il y ait des cas de mort sans paralysies, il n'est pas exceptionnel de voir des malades mourir de névrite du pneumogastrique, alors que les nerfs des membres sont relativement peu touchés et, *vice versa*, de voir survivre des malades dont les paralysies étaient généralisées, mais le pneumogastrique peu atteint.

Pour nombre d'auteurs, les troubles cardiaques constituent l'élément important du pronostic. Ce n'est pas là une règle absolue; ce n'est pas, en tout cas, un signe précoce comme on a pu le lire. Nous avons souvent observé, au milieu d'autres signes graves, un cœur dont l'état resta satisfaisant jusqu'à la veille de la mort. Par contre, d'autres malades (obs. I et II), tout en présentant des symptômes cardiaques graves, purent cependant guérir.

On peut dire la même chose des troubles pulmonaires. Les râles fins, entendus aux bases et qui ont tendance à se généraliser, la dyspnée qui en découle, ne sont pas nécessairement des signes d'évolution fatale, alors que, quelquefois, des cas mortels respectent relativement les poumons. Seul le « graillonnement » est de plus mauvais augure; c'est qu'il traduit une paralysie très grave dans le territoire du vago-spinal, qui est la véritable clef du pronostic.

L'expérience nous a montré que deux signes objectifs pouvaient constituer pour le clinicien un éclaircissement appréciable :

1° La paralysie vélo-palatine intense avec paralysie du pharynx, constituant une paralysie de toute la gorge;
2° La paralysie des cordes vocales, qui traduisent l'une et l'autre l'état des pneumogastriques.

1° *Paralysie vélo-palatine*. — On sait que, sous l'influence des classiques (Marfan, Grenet), on pose ou plutôt on a posé jusqu'à ces dernières années l'axiome : paralysie précoce = paralysie grave; paralysie tardive = paralysie bénigne. Quand les paralysies diphtériques furent mieux étudiées, de nombreux auteurs critiquèrent cette assertion. Eck, en particulier, dans sa thèse, a montré qu'il existait des paralysies précoces bénignes aussi bien que graves, de même que des paralysies tardives bénignes, qui sont ordinairement localisées, et graves, le plus souvent extensives.

Quant à nous, nos constatations nous ont amené à croire que lorsque, dans un syndrome malin tardif, le voile du palais, la muqueuse pharyngée, sont relativement peu touchés par les phénomènes paralytiques, le pronostic est encore assez favorable. Cependant, on doit le réserver tant que cette paralysie ne sera pas en régression. De même le pronostic sera très grave dans les cas de paralysie de « toute la gorge » et ne devra pas être révisé, même si les autres signes évoluaient favorablement, tant que cette paralysie ne sera pas elle-même en voie d'amélioration. C'est que, comme nous

l'avons déjà fait remarquer, elle traduit une atteinte grave et persistante du vago-spinal.

2° *Paralysie des cordes vocales.* — C'est là, croyons-nous, le meilleur signe que nous possédions pour préjuger longtemps à l'avance de l'évolution future de la maladie. Il est probable que, lorsque les lésions récurrentielles sont assez importantes pour provoquer une paralysie des cordes vocales, les lésions du pneumogastrique proprement dites sont elles-mêmes si graves qu'elles entraîneront tôt ou tard la mort. Sur nos 12 observations, cette règle de pronostic ne fut prise qu'une fois en défaut. Dans plusieurs cas, qui au premier abord ne semblaient pas particulièrement graves, notre Maître, M. le Professeur Damade, porta, plusieurs semaines avant la mort, un pronostic sombre sur la seule constatation de ce fait. Dans notre observation II, dans laquelle, aux environs du 50e jour, la malade semblait perdue, l'intégrité des cordes vocales permit d'espérer une guérison qui survint.

Malheureusement, notre expérience ne peut porter que sur nos cas personnels, car l'état des cordes vocales n'est mentionné sur aucune des observations de syndrome que nous avons lues par ailleurs. Nous croyons cependant que c'est là un signe de première valeur, sur lequel nous tenons à attirer l'attention.

CONCLUSIONS

I. — A côté des angines diphtériques primitivement malignes et du syndrome secondaire malin de Marfan, on peut observer dans la diphtérie, entre le 25e et le 45e jour, l'apparition de troubles graves, qui constituent le syndrome malin tardif.

II. — Les éléments essentiels de ce syndrome sont constitués par une paralysie des divers territoires neuro-musculaires de la gorge, de troubles pulmonaires divers dus à un degré variable de bronchoplégie, enfin d'insuffisance cardiaque, tantôt précoce, quelquefois seulement terminale.

III. — D'après Grenet et Mézard, il se terminerait soit par la guérison, soit par la mort, au plus tard au 52e jour. Nos observations ne confirment pas une pareille précision : 8 de nos malades ont présenté des accidents très graves ou sont morts bien après cette date.

IV. — Nous n'avons jamais observé de syndrome tardif sans paralysie concomitante. L'importance des paralysies des membres paraît sans influence sur le pronostic. Seule, l'intensité de la paralysie du vago-spinal est à considérer.

V. — Il peut exister un syndrome malin mortel sans paralysie autre que celle du voile du palais, du pharynx et du larynx.

VI. — L'anatomie pathologique montre, au niveau des viscères, des lésions variables, inconstantes et non spécifiques; le système nerveux central ne montre que des lésions minimes; par contre, des lésions très graves et constantes sont observées sur les nerfs périphériques, et en particulier sur le pneumogastrique.

VII. — La pathogénie découle de l'anatomie pathologique; les lésions des organes et du système nerveux central ne

peuvent expliquer la mort; l'altération du système neuro-végétatif est elle-même insuffisante pour expliquer les troubles; seules, les lésions du pneumogastrique peuvent en donner la raison.

VIII. — L'atteinte des cordes vocales nous semble la clef du pronostic; toute paralysie persistant dans le territoire du récurrent nous a paru présager une issue fatale. La laryngoscopie est donc un examen indispensable dans la surveillance de ces malades.

IX. — Devant les lésions de névrite grave du pneumogastrique, la thérapeutique est décevante. La strychnothérapie, l'acétate de désoxycorticostérone et les injections intraveineuses d'ouabaïne en sont les éléments essentiels.

X. — Ce syndrome est particulièrement sévère, puisqu'en réunissant les statistiques que nous avons consultées, nous pouvons constater une mortalité de 63 p. 100.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DAMADE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 7 février 1945.
Le Recteur de l'Académie.
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie détaillée, voir les thèses de Uhry (Paris, 1933), Eck (Paris, 1936), Ladet (Paris) 1937,.

Achard (C.). — Paralysie diphtérique généralisée. *Medical Press*, Londres, 1925, CXX, p. 337.

Ardisson. — L'évolution dans le traitement des paralysies diphtériques graves. Thèse Lyon, 1926.

Arrhénius et Madsen. — Toxines et antitoxines. *Centralb. G. Bakt.*, etc., 23 sept. 1904, n° 37, p. 1.

Aubanel (J.). — Contribution à l'étude du traitement des paralysies diphtériques. Thèse Marseille, 1935.

Auché et Dantin. — Sérothérapie et paralysie diphtériques. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 13 oct. 1912.

Aviragnet et Lutembacher. — Troubles et complications cardiaques de la diphtérie. *Journ. méd. franc.*, janv. 1920.

Baar et Benedict. — Traitement de la diphtérie maligne avec le sérum antidiphtérique humain. III[e] Congrès internat. de pédiatrie, Londres, 1933.

Babonneix. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques. Thèse Paris, 1904.

Babonneix et Pollet. — Paralysies diphtériques généralisées. Soc. méd. des Hôp., 29 mai 1925.

Bagot. — La sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques. Thèse Paris, 1926.

Beasse (A.). — Acide ascorbique et son rôle en thérapeutique. Thèse Paris, 1936.

Benedetti. — Traitement de deux cas de paralysies diphtériques par de larges doses d'antitoxine. *Pediatria*, 1923, p. 157.

Bertrand (L.). — Les traitements des paralysies diphtériques et la méthode phylactique. Thèse Bordeaux, 1934.

Cadet de Gassicourt. — Paralysie diphtérique. *Traité des maladies de l'enfance*, III.

Cancinescu et Hirsch. — Contribution à l'étude de la paralysie diphtérique vagale. *Ann. de médecine*, 1927, XXII, p. 165.

Chauffard et Mlle Lecomte. — Paralysies diphtériques nucléaires multiples avec réaction méningée. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1915, p. 997.

Comby. — Traitement des paralysies diphtériques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1903, p. 16; 1907, p. 497; 1909, p. 825.

— Traitement de la diphtérie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1932, p. 507.

Corby (J.-J.). — Traitement des paralysies diphtériques par les mélanges toxo-antitoxiques hyperneutralisés. Thèse Paris, 1926, n° 73.

Cruchet et Ginestous. — La sérothérapie dans le traitement des paralysie diphtériques. *Arch. de méd. des enfants*, nov. 1937, n° 11.

Cusatelli. — Traitement des paralysies diphtériques par l'anatoxine. *Soc. de pédiatrie*, Paris, 16 févr. 1932, p. 128.

Damade et Lavignolle. — Diphtérie maligne avec polynévrite et syndrome malin tardif. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 15-30 mars 1943.

Debré, Lhermitte et Uhry. — Lésions anatomiques des paralysies diphtériques. *Rev. de neurol.*, févr. 1934.

Debré, Ramon et Uhry. — Sur les paralysies diphtériques. *Presse médicale*, n° 101, 19 déc. 1934.

Déjerine. — Recherches sur les lésions du système nerveux dans la paralysie diphtérique. *Arch. de physiol.*, 1878, p. 107.

Desenti-Cheyron (Mme). — Contribution à l'étude des syndromes secondaires et tardifs survenant au cours des diphtéries communes. Thèse Marseille, 1942. (Non consultée.)

Dodel et Foucher. — Sur un nouveau traitement des paralysies diphtériques. *Paris médical*, 15 juill. 1936.

Dufour (H.). — De l'origine centrale de certaines paralysies diphtériques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1907, p. 415.

Dufourt (A.). — Les paralysies diphtériques tardives et la sérothérapie. Soc. méd. de Lyon, 5 févr. 1935.

Dujaric de La Rivière et Kossouwitz. — Avidité des globules rouges pour la toxine diphtérique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 mai 1932.

Duperrat. — La strychnothérapie. *Science médicale pratique*, 1er nov. 1936.

Durand. — Action de la toxine diphtérique sur les centres nerveux. Thèse Lyon, 1930.

Eck. — Les paralysies diphtériques. Thèse Paris, 1936.

Faye. — Les éléments de pronostic des paralysies diphtériques généralisées de l'enfant. Thèse Paris, 1936.

Fayot (Mlle). — La diphtérie des vaccinés. Thèse Paris, 1933.

Ferré. — Traitement des accidents paralytiques diphtériques. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1903.

Ferré et Mongour. — Traitement des paralysies diphtériques par le sérum. *Ann. méd. et chir. de Bordeaux*, 1898.

Fontan et Dupin. — Sur un cas de paralysie diphtérique du 40e jour. *Pédiatrie*, août 1937.

Giraud (F.). — Considérations sur l'efficacité du sérum antidiphtérique à propos de treize cas de paralysies. *Marseille médical*, 5 sept. 1931, p. 282.

Giraud (P.), Marsot, Rathelot et Siméon. — A propos de cinq nouvelles observations de paralysies diphtériques graves. *Arch. de méd. gén. et col.*, 1934, n° 3.

Giraud (P.), Provansal et Lombroso. — Syndromes malins tardifs de la diphtérie ayant évolué au-delà du 32e jour. *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, Paris, juill. 1937, p. 386-380.

Giraud et Ho-Ta-Khanh. — A propos de la pathogénie et du traitement de la diphtérie maligne. *Presse médicale*, 6 août 1939.

Grenet. — Conférences de médecine infantile. Vigot, 1933.

Grenet et Isaac. — Discussion à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 8 janv. 1935.

Grenet et Mézard. — La diphtérie maligne tardive et le syndrome du 50e jour. *Gaz. méd. de France et des Pays de langue franç.*, n° 19, 1er nov. 1933.

— Diphtérie maligne tardive; le syndrome du 50e jour. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 16 juin 1933, n° 21.

— Diphtérie maligne tardive; le syndrome du 50e jour. *Le Répertoire médical pratique*, n° 89, II, 1933.

Guillain et Laroche. — Physio-pathologie des paralysies diphtériques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 oct. 1909, XXVIII, p. 441.

— Note sur la physio-pathologie des paralysies diphtériques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1913, XXXV, p. 4.

Guillain, Laroche et Grigaut. — Fixation de la toxine diphtérique sur les centres nerveux. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 12 nov. 1909, XXVIII, p. 544.

Gulat. — Essai sur la paralysie diphtérique du pneumogastrique. Thèse Paris, 1881.

Ho-Ta-Khanh. — Contribution à l'étude pathogénique et thérapeutique des diphtéries malignes. Thèse Marseille,, 1938.

Hutinel. — Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance. Masson, 1927.

Janbon. — Strychnothérapie intensive de la diphtérie maligne. *Montpellier médical*, juill. 1938.

Janbon et Alquié. — Diphtérie maligne avec syndromes toxiques, secondaire et tardif. *Arch. de la Soc. des sc. méd. de Montpellier et du Languedoc médit.*, 25 juin 1937, p. 490.

Janbon, Alquié et Simon. — Cinq observations de syndrome tardif de la diphtérie. Efficacité de la strychnothérapie. Soc. des sc. méd. de biol. de Montpellier, juill. 1937.

Janbon, Bigonnet et Payan (Mlle Th.). — Considérations cliniques et thérapeutiques sur un cas de syndrome secondaire malin de diphtérie : insuffisance cardiaque aiguë; efficacité de la strychnothérapie intensive. *Arch. de la Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, juill. 1939, p. 368.

Janbon, Chaptal, Anoream et Bringer. — Cinq cas (dont 3 mortels) de syndrome tardif de la diphtérie. Considérations clini-

ques et pathogéniques. Soc. des sc. méd. de biol., Montpellier, séance du 4 juin 1943.

Janbon et Costecalde. — Diphtérie maligne, strychnothérapie intensive. *Arch. de la Soc. de sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, 22 juill. 1938.

Jeannette-Walen (F.) — Strychnine et strychnothérapie intensive. Thèse Paris, 1936.

Kourilsky, Baruk et Aubry. — Paralysies diphtériques et sérothérapie antidiphtérique (Soc. méd. des Hôp. de Paris, 14 déc. 1934.

Ladet (Mlle). — Le syndrome malin; étude clinique, anatomique et pathogénique; rôle du système nerveux végétatif. Thèse Paris, 1937.

Landouzy. — Des paralysies dans les maladies aiguës. Thèse agrégation Paris, 1880, p. 42.

Le Clerc (R.). — Sur la libération des toxines neurotropes par les anesthésiques. *Bulletin médical*, Québec, 1928, XXIX, n° 7.

Leenhardt, Balmès, Barnay et Alquier. — Syndrome malin tardif diphtérique; guérison après strychnothérapie intensive. *Arch de. la Soc. des sc. méd. et biol.*, séance du 25 févr. 1938, avril 1938, p. 158.

Lereboullet. — Paralysies diphtériques. *Progrès médical*, 21 oct. 1932, 2e série, p. 489 à 492.

Lereboullet, Gournay et Pierrot. — Conduite actuelle du traitement des paralysies diphtériques. *Journ. méd. franç.*, 1926, p. 396.

Lesné. — Traitement des paralysies diphtériques. Soc. méd. des hôp., 18 janv. 1935.

Lévy (P.-P.). — A propos du traitement des paralysies diphtériques. *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, mars 1932.

Lutenbacher. — Les troubles du rythme cardiaque dans la diphtérie. *Ann. de méd.*, 1930.

Marquezy et Eck. — Traitement des paralysies diphtériques. Influence de la sérothérapie. *Pratique médicale française*, 1937, n° 1.

Marquezy et Mlle Ladet. — Diphtérie maligne traitée par l'acétate de désoxycorticostérone. *Presse médicale*, 22 nov. 1941.

MARSHAL, SOULIÉ et GRUPPER. — Sérothérapie associée à la narcose à l'éther dans la paralysie diphtérique. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 2 janv. 1935.

MÉZARD. — Diphtérie maligne tardive; le syndrome du 50e jour. Thèse Paris, 1933.

— Quelques notions récentes sur les paralysies diphtériques et le pronostic de la diphtérie maligne tardive. *La Clinique*, nov. 1934.

MONDON et ANDRÉ. — Syndrome malin tardif de la diphtérie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, nos 25, 26, 27, 1944, séance du 15 oct. 1943, p. 368, 369.

MONIER-VINARD. — Paralysie diphtérique des membres; guérison par la sérothérapie antidiphtérique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 13 juin 1930.

MOULIÈS. — Etude anatomo-pathologique et clinique du rein dans les diverses formes d'angine diphtérique. Thèse Bordeaux, 1943.

MOURIQUAND, SÉDAILLAN et CŒUR. — Intoxication diphtérique et acide ascorbique des surrénales. *Presse médicale*, 28 déc. 1935.

MUHLENKAMPF. — Complications nerveuses de la diphtérie. Observations sur 4.937 diphtéries, de 1921 à 1933. *Klin. Vochenschr.*, t. 13, 6 oct. 1934.

NIERVÈZE. — Considérations statistiques sur la diphtérie de l'adulte, de 1933 à 1943. Thèse Bordeaux, 1943.

PAISSEAU, BRAILLON et VAILLE. — Traitement des diphtéries malignes et graves par la strychnothérapie à forte dose. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1er janv. 1935, et Soc. de pédiatrie, 29 janv. 1935.

PAISSEAU, BRAILLON, VAILLE et JANNETTE-WALEN. — Traitement de la diphtérie maligne par la strychnothérapie intensive. *Presse médicale*, 1er août 1936.

PAISSEAU et CARREZ. — Traitement des diphtéries graves par la strychnine à forte dose. *Arch. de méd. des Enfants*, nov. 1937.

PIAZZA et SORMANI. — Action favorable de l'anatoxine sur les paralysies. *Terapia*, déc. 1931.

Poinso (R.). — La diphtérie maligne. Masson, édit., 1935.

Pomme. — Les paralysies après sérum antidiphtérique. *Science médicale pratique*, 15 juin 1932.

Prochazka. — La diphtérie chez les enfants immunisés par l'antitoxine. *Rev. d'hygiène et de méd. préventive*, mars 1936.

Ramon. — A propos de la production et des propriétés de l'antitoxine diphtérique. *Soc. de biologie*, 1930, 2104, p. 842-844.

Ramon et Debré. — Sur la teneur en antitoxine spécifique du sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique. *Ann. Inst Pasteur*, 1930, t. 45, p. 326.

Ramon, Debré, Uhry. — Action du sérum antidiphtérique dans la paralysie diphtérique expérimentale. *Soc. de biol.*, 30 avril 1932, CIX, p. 1349.

— Sur les paralysies diphtériques. *Presse médicale*, 19 déc. 1934.

— Traitement des paralysies diphtériques. Soc. méd. des Hôp., 18 janv. 1935.

Renault et P.-P. Lévy. — Étude clinique et expérimentale d'un cas mortel de paralysie diphtérique, isolée du pneumogastrique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1912, XXXIV, p. 834.

Renault, Lévy (P.-P.) et Plichet. — Traitement des paralysies diphtériques par un mélange hyperneutralisé de toxine et d'antitoxine. Soc. de pédiatrie, 1924, p. 160.

Roudinesco (Mme). — Les lésions encéphaliques de la diphtérie. Thèse Paris, 1933.

Ruelle. — Recherches sur la paralysie diphtérique expérimentale. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1935.

Sauvy. — Contribution expérimentale à l'étude de la strychnothérapie intensive de la diphtérie maligne. Thèse Montpellier, 1936.

Schmidt. — Dissociation *in vivo* du complexe toxine-antitoxine diphtérique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930, t. CV, p. 482.

Schwentker et Noël. — The Circulatory Failure in diphteria. *Bull. of the joyn Hopkino Hospital*, nov., avril, juin 1930.

Stroe, State, Draganesco et St-Chiser. — Contribution à l'étude des paralysies diphtériques. Aggravation de ces paralysies

par la maladie sérique. *Arch. roumaines de path. exp. et micr.*, déc. 1932.

Suss. — De la paralysie diphtérique du pneumogastrique. *Rev. des mal. des Enfants*, 1887, p. 289 et 347.

Tardieu (Guy). — Le coma. 1 vol., Paris, Doin, 1942.

Thomas (G.). — Sérothérapie intensive des paralysies diphtériques. Thèse Paris, 1909.

Uhry. — Les paralysies diphtériques. Etudes expérimentales et anatomopathologiques. Thèse Paris, 1933.

Verger. — Lésions cellulaires bulbaires dans les paralysies diphtériques expérimentales. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1900, XXX, p. 513.

Werner, Fischer et Pockels (Walter). — Sur la teneur du sérum en antitoxine après immunisation active et passive. *Med. Klin.*, 1933, n° 20.

Zadoc-Kahn. — Les anomalies électro-cardiographiques au cours de la diphtérie. Thèse Paris. 1931.

Zagdoum-Valentin (Mme). — Posologie du séréum antitoxique dans la diphtérie. Etude clinique. Essais expérimentaux.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	11
Historique	14
Observations	22
Symptomatologie	82
Formes cliniques	87
Commentaires	94
Anatomie pathologique	102
Lésions macroscopiques	103
Lésions microscopiques des viscères	105
Lésions microscopiques du système nerveux central	108
Lésions microscopiques du système nerveux périphérique.	110
Pathogénie	115
Thérapeutique	131
Prophylaxie	131
Traitement curatif	134
Autres médicaments	138
Pronostic	147
Conclusions	150
Bibliographie	152

Bordeaux, n° 624. — Dépôt légal effectué en 1945 (1er trimestre).

23156. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1945.